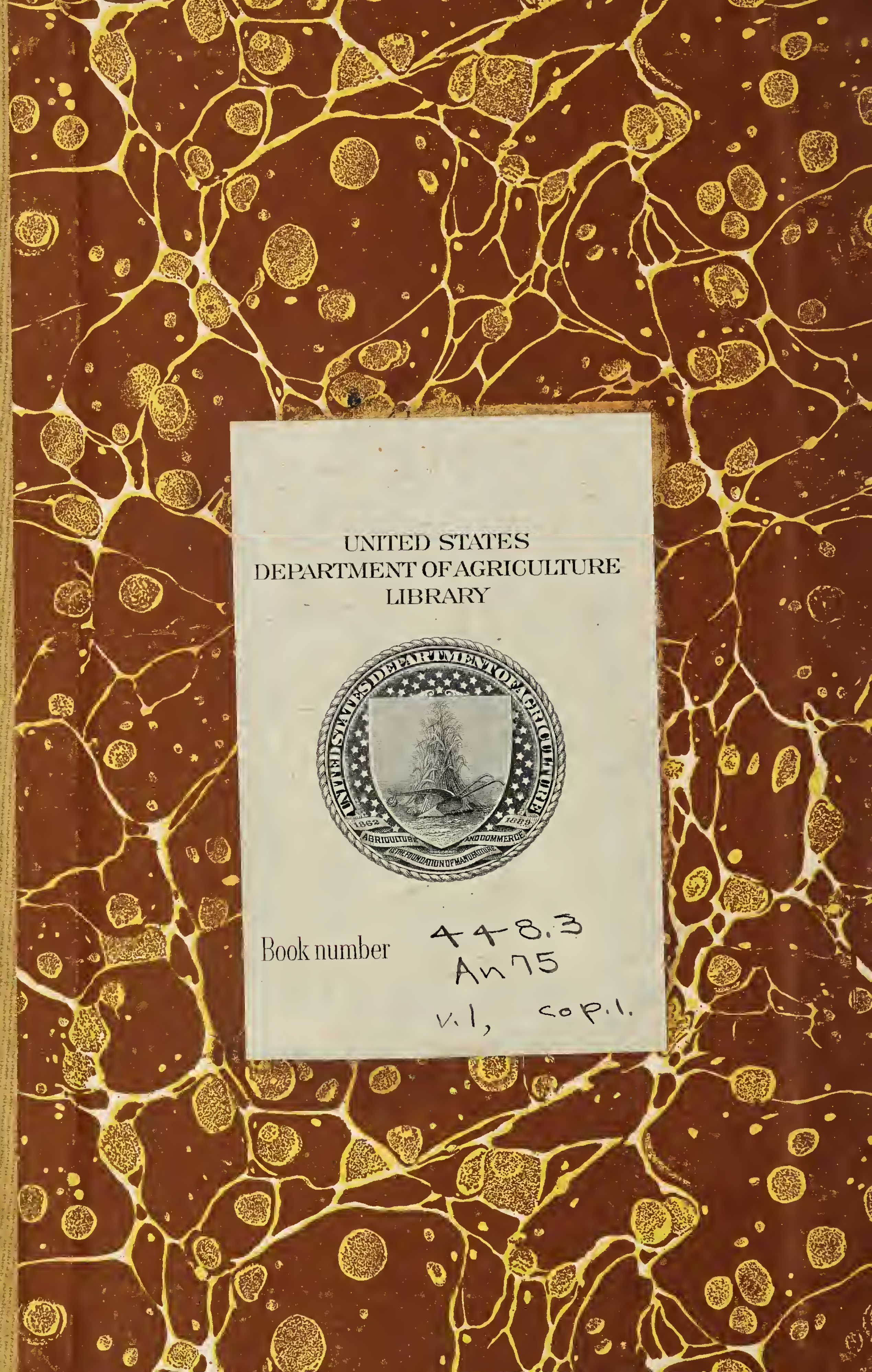
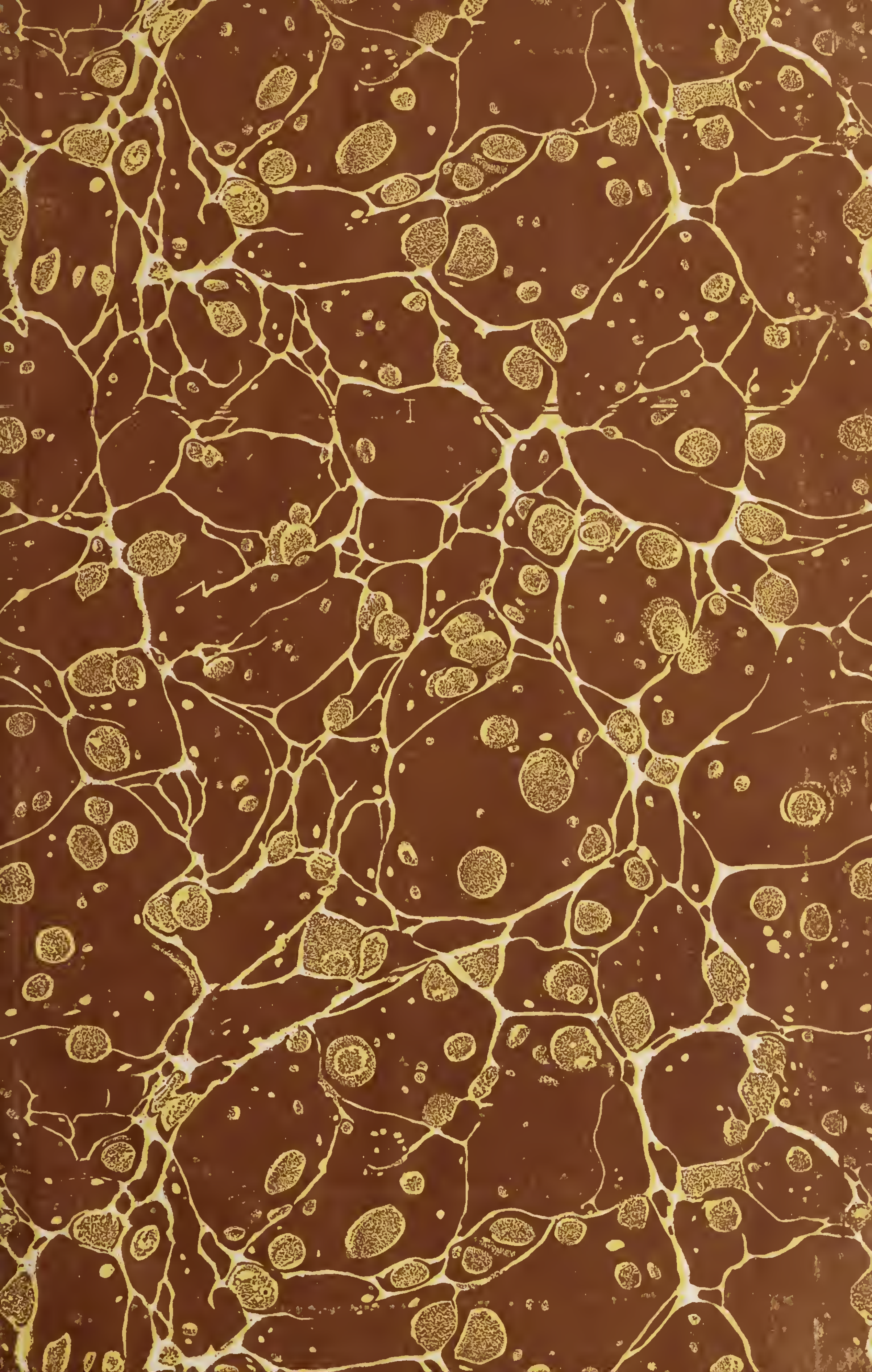

UNITED STATES
DEPARTMENT OF AGRICULTURE
LIBRARY
UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE
1862
1889
AGRICULTURE
AND COMMERCE
IS THE FOUNDATION OF MANUFACTURE
Book number
448.3
An75
v.1, cop.1.



ANNALES
DE L'INSTITUT PASTEUR

(JOURNAL DE MICROBIOLOGIE)

PUBLIÉES SOUS LE PATRONAGE DE M. PASTEUR

PAR

E. DUCLAUX

PROFESSEUR A LA SORBONNE

Et un Comité de rédaction composé de MM.

CHAMBERLAND, directeur du laboratoire de M. Pasteur.
Dr GRANCHER, professeur à la Faculté de médecine.
NOCARD, directeur de l'école vétérinaire d'Alfort.
Dr ROUX, sous-directeur au laboratoire de M. Pasteur.
Dr STRAUS, professeur agrégé à la Faculté de médecine.

TOME PREMIER
1887

AVEC XV PLANCHES

PARIS

G. MASSON, ÉDITEUR

LIBRAIRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

EN FACE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

—

1888

ANNALES

DE

L'INSTITUT PASTEUR

LETTRE DE M. PASTEUR SUR LA RAGE

Bordighera, le 27 décembre 1886.

Mon cher Duclaux,

Bien souvent, dans les causeries du laboratoire, nous avons regretté de ne pas avoir à notre disposition un recueil d'une publicité plus intime et moins solennelle que celle des Comptes rendus de l'Académie des sciences. Nous avons, soit laissé dans l'ombre des faits et des observations qui méritaient de voir le jour, soit négligé de répondre à des critiques faciles à relever. L'intérêt de la recherche dans un laboratoire est parfois si changeant, on peut être si facilement entraîné d'une direction dans une autre, qu'on est exposé à délaisser des études utiles et déjà prêtes à être publiées. Faits épars, séries d'expériences se trouvent sacrifiés à l'entraînement de nouvelles idées. J'en citerais de nombreux exemples dans les travaux de mon laboratoire, si je voulais m'arrêter à les évoquer. J'y rencontrerais sans doute des lacunes, des expériences à contrôler, des preuves nouvelles à produire ; mais c'est encore un bienfait de ces publications spéciales, que d'obliger à ne pas laisser dans l'oubli certaines observations, sous le mauvais prétexte qu'elles ont besoin d'être complétées.

Vous m'apprenez, mon cher Duclaux, que vous avez résolu d'inaugurer un recueil mensuel sous ce titre : ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR. Le service que vous rendrez sera apprécié des jeunes savants, de plus en plus nombreux, qu'attirent les études microbiologiques. Les travaux du laboratoire auront, dans vos

Annales, une place naturelle, et ceux que vous accueillerez venant d'ailleurs seront pour nous tous un motif d'émulation.

Vous voulez bien me demander quelques notes inédites sur la rage. Je vous les adresse en vous faisant observer que la question de l'immunité, dont je parle en dernier lieu, exigerait de ma part de nouvelles expériences; depuis un an j'ai été arrêté par les exigences de notre établissement vaccinal de la rage, et actuellement ma santé m'empêche de reprendre ces études. Mais les idées qui leur servent d'appui solliciteront peut-être quelques travailleurs à aller plus loin.

§ I

Pour tout esprit non prévenu, la facilité avec laquelle on peut rendre les chiens réfractaires à la rage, avant ou après morsure, par la méthode de prophylaxie exposée dans ma Note à l'Académie des sciences du 26 octobre 1885, les statistiques que j'ai présentées à cette même Académie, le 1er mars 1886 et le 2 novembre suivant démontrent, sans contestation possible, l'efficacité de cette méthode. Dans les Instituts antirabiques de l'étranger, les résultats ne sont pas moins probants. Les insuccès y sont en très petit nombre, et plusieurs même n'ont pas jusqu'à présent un seul cas de mort à déplorer. Le docteur Bujwid, à Varsovie, à la date du 22 novembre, m'écrivait qu'il avait déjà soigné 84 mordus et que tous allaient bien[1]. Le laboratoire antirabique du prince

1. La lettre du Dr Bujwid ajoute :

« La maladie a été constatée par les vétérinaires ou médecins ou par la mort d'animaux, mordus en même temps que les personnes, dans 42 cas, et par l'inoculation de la moelle des chiens à des lapins, 6 fois. Dans tous les autres cas, presque sans exception, la rage était vraisemblable.

« Quant aux expériences avec les animaux, je ne peux pas accepter les conclusions du Dr Frisch. Dans peu de temps, j'aurai le plaisir de vous remettre mes résultats.

« 4 lapins inoculés préventivement (d'après la méthode première) sont devenus réfractaires contre la rage du chien inoculée à 2 par trépanation et à 2 sous la peau. Un lapin (témoin) trépané, sans avoir subi d'inoculations préventives, a succombé. Cependant un chien a succombé aussi malgré les inoculations faites d'après la méthode ancienne. »

Je ferai observer que par ces mots, méthode première ou méthode ancienne, M. Bujwid entend parler de la méthode allant de la moelle de 14 jours à la moelle de 5 jours. Je doute que cette méthode restreinte soit suffisante, dans tous les cas, pour rendre réfractaires les chiens contre une inoculation de virus de rage des rues par trépanation. Dans mes expériences sur les chiens qui m'ont autorisé à tenter la première vaccination sur Joseph Meister, en juillet 1885, j'ai toujours été jusqu'aux moelles les plus fraîches et à celle du jour même.

Alexandre d'Oldenbourg, à Saint-Pétersbourg, avait déjà traité 118 personnes le 8 novembre. Le traitement n'avait été inefficace que pour un vieillard de 70 ans, portant de graves morsures aux deux mains; la durée d'incubation du mal pour ce malade fut de 20 jours seulement, ce qui devait ajouter à la difficulté du succès de la méthode.

A la date du 26 octobre dernier, le docteur Petermann, de l'hôpital militaire de Moscou, m'informait que sur 112 mordus qu'il avait traités, il avait eu seulement 2 morts, et que pour chacun de ceux-ci la maladie s'était déclarée avant la fin du traitement : ce sont Akoulina Kourbatova, paysanne du gouvernement de Tambof, mordue au visage le 13 juillet par un chien enragé; le traitement ne fut entrepris que 14 jours après les morsures; le 22e jour, après une inoculation de moelle de 3 jours, on remarqua les premiers symptômes de la rage furieuse. On n'était donc pas encore arrivé, dans la première série des inoculations, à la moelle de 2 jours.

Le 2e insuccès fut celui de Gorbounof, paysan du gouvernement de Perm, qui avait été mordu au visage par un loup, le 5 août. Le traitement fut commencé le 13 août, par deux inoculations par jour. On ne put atteindre qu'à la moelle de 4 jours parce que, dès le 15e jour déjà depuis les morsures, les symptômes de l'hydrophobie apparurent. « Dans tous les autres cas de morsures au visage, dit M. Petermann, même les plus graves, le traitement a pu être suivi jusqu'à la fin et les malades se portent bien. Je crois qu'en abrégeant la durée du traitement au moyen d'inoculations faites trois fois par jour, on pourrait guérir, même ces cas incurables, à courte période d'incubation. » Les 112 mordus traités par M. Petermann se décomposent ainsi :

18 mordus par des loups enragés,
5 mordus par des chevaux enragés,
1 mordu par un cochon enragé,
88 mordus par des chiens enragés.
Et par ordre chronologique :
29 en juillet,
53 en août,
30 en septembre.

Les adversaires de la méthode ont fait un grand bruit des insuccès du docteur Gamaleïa, à Odessa, qui dans une série de

101 traités, avait eu 7 échecs avec des durées d'incubation du mal variant de 35 à 90 jours. Ce résultat paraissait, en effet, d'autant plus fâcheux qu'il offrait un contraste avec la statistique de ma note du 2 novembre dernier, constatant seulement 10 insuccès du traitement pour 1,700 mordus traités.

D'où pouvait venir cet écart dans les résultats au laboratoire d'Odessa et au laboratoire de Paris? Il s'explique par la différence de la gravité habituelle plus grande des morsures chez les sujets que le docteur Gamaleïa a eu à traiter. Il s'explique en outre parce que, pour cette série de 101 mordus, le traitement a été simple et fait par des moelles de 14 à 5 jours.

Les renseignements qui suivent vont nous édifier complètement à ce sujet.

Je m'empressai de prévenir le Dr Gamaleïa de la nécessité de pousser plus avant le traitement, particulièrement lorsque la gravité des morsures paraîtrait l'exiger. Or, dans les deux dernières lettres que j'ai reçues de lui, je lis ces détails que je reproduis intégralement. La première lettre porte la date du 28 novembre dernier; la seconde celle du 16 décembre :

« La question du traitement de la rage me paraît pleinement résolue par les séries intensives et répétées. Chez nous, à Odessa, elles ont donné des résultats excellents. Pour les cas graves, ceux qui concernent les enfants mordus à la tête, j'ai fait, depuis le 27 juillet, deux séries complètes des moelles de 14 à 2 jours. En un mois, c'est-à-dire jusqu'au 27 août, je n'ai pas eu moins de 17 cas de ce genre et pas un seul de ces enfants n'est mort. Il y a cependant déjà 106 jours écoulés pour le plus récent et 150 jours pour le plus ancien. Depuis le 27 août, j'ai employé, pour tout le monde, une série de moelles de 14 à 2 jours, avec reprise d'une autre de 10 à 2 jours, et pour les cas graves, j'ai ajouté une 3e série. Tous ces nouveaux mordus vont également très bien.

« Enfin, j'ai, d'autre part, 12 cas de terribles morsures, traités par la méthode des inoculations en un seul jour, avec répétition le surlendemain, suivie d'une ou deux séries d'inoculations moins rapides[1].

1. J'avais eu à constater sur les nombreux Russes mordus qui vinrent réclamer à Paris les inoculations préventives de la rage, jusqu'à quel point, dans certaines circonstances, en Russie, les blessures par les loups et même quelque-

« Pour ces 12, j'ai reçu la nouvelle de deux morts : une femme, mordue à la tête par un chat enragé et arrivée au traitement quinze jours après l'accident ; et un enfant mordu très grièvement au visage : morsures profondes à la racine du nez, à la joue, à la lèvre (en tout 25 morsures sur parties nues), pour qui j'ai commis la faute de ne pas prolonger son traitement au delà de quatre semaines après les morsures.

« Les cas de très graves morsures ne manquent jamais chez nous. Par exemple, j'ai maintenant en traitement une jeune

fois par les chiens, pouvaient être comme désespérées, et à courte incubation. J'avais donc écrit au Dr Gamaleïa qu'il pourrait, à la rigueur, essayer de donner toutes les inoculations en 24 heures. Voici les faits qui m'avaient autorisé à lui suggérer ce conseil :

Les 10, 12, 14, 20 août 1886, on a procédé, à chacune de ces dates, à la vaccination en 24 heures de deux chiens neufs, de la manière suivante :

Le 10 août, à 8 heures du matin, inoculation sous la peau de l'abdomen d'une seringue de moelle délayée en bouillon stérilisé, moelle de 14 jours.

Le 10 août à 10 heures du matin, une seringue, moelle de 12 jours.
— à 12 heures — une seringue, moelle de 10 jours.
— à 2 heures du soir une seringue, moelle de 8 jours.
— à 4 heures — une seringue, moelle de 6 jours.
— à 6 heures — une seringue, moelle de 4 jours.
Le 11 août à 8 heures du matin, une seringue, moelle de 2 jours.
— à 10 heures — une seringue, moelle de 0 jour.

Le 12 août, même épreuve sur deux autres chiens neufs, dans les mêmes conditions, c'est-à-dire, par les inoculations de moelles de 14 à 0 jours, de 2 heures en 2 heures, à 8 heures du matin, 10 heures, 12 heures, 2 heures, 4 heures, 6 heures, et, le 13 août, à 8 heures et à 10 heures du matin, par les moelles de 2 et de 0 jours.

Le 14 août, même essai sur deux autres chiens neufs par des moelles de 14 à 0 jours, de 2 heures en 2 heures, excepté les deux dernières, données le 15 dans la matinée.

Le 20 août, enfin, même essai sur deux autres chiens neufs dans des conditions pareilles, et terminé le 21, dans la matinée.

Voilà donc quatre séries de deux chiens qui, tous huit, ont reçu la série des moelles de 14 à 0 jours en 18 heures seulement.

Ces huit chiens ont été ensuite éprouvés pour leur état réfractaire, les deux premiers, dès le 12 août, 30 heures seulement après leur dernière inoculation ; ceux du 12, du 14, du 20 août l'ont été le 25 août, après 13, 11, 5 jours. L'épreuve, du reste, fut faite pour tous en inoculant à ces chiens, par la trépanation, du virus de chien à rage de rues.

De ces 8 chiens, 4 seulement ont succombé à la rage, un de la série du 12 août, par la rage furieuse et mordeuse. Les autres sont morts également de la rage, un de la série du 10 août, un de la série du 12, les deux de la série du 14, aucun de la série du 20 août.

Je dois dire que le second des deux chiens du 10 août a été très faible du train de derrière les 28 et 29 août, mais qu'il s'est guéri de cette paralysie commen-

fille de 16 ans et un homme, mordus dans la ville de Maïkop (Caucase), à la tête et au visage par un loup enragé, et arrivés seulement 28 jours après les morsures. C'est le 4e jour qu'ils sont à Odessa, et à chaque instant je tremble pour leur vie.

« Voici ma statistique complète depuis le 23 juin au 13 décembre : en tout 325 mordus traités.

« 101 traités par 10 inoculations (M. de 14-5 jours) — 7 morts.

« 35 — par 11 — (M. de 14-4 jours) — 1 mort

çante et que, dès le 6 septembre, il mangeait très bien. Son camarade du 10 août a été très agité et faible du traiu de derrière, ni mordeur, ni aboyeur, dès le 26 août. Il est mort entièrement paralysé le 30 août.

Il est vraisemblable qu'une seconde vaccination, une troisième, peut-être, auraient rendu réfractaires les 8 chiens. Quoi qu'il en soit, ce succès relatif de 4 chiens sur 8 rendus réfractaires à la rage par une vaccination de 18 heures seulement, démontre toute l'efficacité possible de la méthode, malgré la rapidité de son application.

Une autre preuve que la vaccination peut déterminer l'état réfractaire à la rage sur les chiens en un temps court nous est donnée encore par un second genre d'expériences où l'on change l'ordre des opérations, c'est-à-dire en inoculant par trépanation avant de vacciner.

Le 8 septembre 1886, on a inoculé par trépanation 4 chiens neufs par le bulbe d'un chien mort de rage, issu directement d'un chien à rage des rues.

Le 9 septembre, on les inocule sous la peau par une seringue des moelles de 14, 12, 10, 8, 6, 4, 2 jours, et le 10 septembre à 8 heures et à 10 heures du matin par les moelles de 2 et 0 jours.

Deux de ces chiens ont été pris de rage le 14e et le 29e jour après leur trépanation, le second, au moins, partiellement vacciné. Les deux autres se sont montrés parfaitement réfractaires.

Pour le dire en passant, il serait difficile de trouver des preuves plus convaincantes que les faits relatifs aux 12 chiens dont nous venons de parler pour établir la possibilité de rendre réfractaire à la rage l'organisme du chien et par extension celui de l'homme, lorsqu'on sait avec quelle constance on donne la rage aux animaux par l'inoculation à la surface du cerveau d'une quantité minime de virus rabique par trépanation.

Le Dr Gamaleïa m'informe, au moment même où j'écris ces lignes, des résultats d'une série d'expériences faites à l'Institut bactériologique d'Odessa, ne comprenant pas moins de 15 chiens, trépanés et inoculés par virus de rage des rues, vaccinés d'emblée dès le lendemain en 24 heures, avec reprise de la vaccination le surlendemain ; 10 de ces chiens ont été ainsi rendus réfractaires à la rage. C'est une proportion de 66 pour 100. Ces épreuves avaient eu pour but de contrôler les assertions du Dr Frisch qui a eu le tort, peut-être, d'expérimenter sur des lapins. Quoique les lapins puissent être rendus réfractaires à la rage, il y a beaucoup plus d'utilité à opérer sur les chiens.

Il n'y a pas de morsures qui, sous le rapport de leur gravité, puissent être comparées à une inoculation par la trépanation.

(pour les plus récents de cette série, 4 mois sont déjà écoulés).

« 140 traités par deux séries (m. de 14-2 jours et m. de 10-2 jours). — Pas de morts et les plus anciens ont déjà 4 mois d'inoculations et les tout derniers un mois.

« En outre, 49 cas très graves, se divisant en deux catégories : 10 traités d'une manière incomplète quoique par deux séries, mais s'arrêtant à la moelle de 5 jours, et la seconde à celle de 4 ou à celle de 3, ou à celle de 2 jours — 2 morts.

« 39 traités par deux ou trois séries complètes jusqu'à moelle de 2 jours et 1 jour — 2 morts [1].

« Nos lapins sont beaucoup plus petits que ceux de Paris et par suite les moelles sont plus tôt sèches; mais nos expériences ont montré que c'est surtout la température qui est la cause de la faible virulence de nos moelles desséchées.

« A 23° C., les moelles de 6 et 5 jours ne sont plus virulentes pour les lapins inoculés par trépanation. Les moelles de 4 jours donnent la maladie en 14 à 15 jours. Elles la donnent en 10 jours à 20°-21°, et celles de 5 et 6 jours, en 14-15 jours.

« Il est important d'ajouter que chez mes malades la cautérisation (quand il y en a eu une), a toujours été faite par le nitrate d'argent dont l'inefficacité est hors de doute.

« Enfin on n'a jamais admis au traitement des personnes mordues chez lesquelles il n'y avait pas eu de plaies directement faites par les dents de l'animal enragé. »

Le D[r] Vestea, de l'Institut antirabique du professeur Cantani, à Naples, m'écrit, à la date du 20 décembre, que depuis le 22 septembre à ce jour, 48 mordus ont été traités et que tous vont bien. Parmi ces personnes, 3 ne sont arrivées que 50 jours après leur accident et après qu'elles eurent appris la mort d'une 4[e] personne mordue en même temps qu'elles et par le même animal. Elles ont subi des traitements répétés; l'une avait été mordue à la tête.

1. C'est donc 12 morts sur 325 traités, moins de 4 pour 100, dans un pays où les morsures par animaux enragés sont très souvent mortelles, et en comprenant une série qui a été défectueuse et ne se reproduira plus, celle des 7 insuccès sur 101 cas.

M. le D[r] Gamaleïa fait observer que « tous les faits relatifs à sa statistique prouvent d'une manière indubitable la valeur de la méthode : les résultats sont à l'abri de toute objection parce qu'ils ne varient qu'avec le mode d'application de cette méthode ».

Dans une lettre de la fin de décembre, le professeur Cantani s'exprime ainsi : « Jusqu'ici tout va à merveille. De 28 cas qui ont terminé le traitement, 11 ont passé deux mois. Onze fois le chien qui a mordu a été reconnu enragé par inoculation de son virus par trépanation à des lapins. »

Le Dr Ullmann, qui dirige l'institut antirabique de Vienne, en Autriche, a déjà traité 96 mordus, sans aucun insuccès.

Le Dr Parschensky, chef du laboratoire antirabique de Samara (Russie), m'écrit :

« La station de Samara a été ouverte le 2 juillet dernier. Depuis ce jour au 1er novembre, nous avons traité 47 personnes :

36	mordus par des	chiens	enragés.
4	—	loups	—
3	—	chats	—
2	—	chevaux	—
2	—	vaches	—

« De ces 47 mordus traités, un seul a succombé, mordu au nez par un chien enragé. La maladie se déclara le 23e jour après sa morsure, pendant la seconde série des vaccinations. Le traitement avait commencé le 9e jour : on faisait deux inoculations par jour. D'après des informations récentes, il serait mort encore un garçon qui avait été mordu à la tête par un chien enragé. Le cuir chevelu avait été enlevé sur une surface égale à la paume de la main. Cependant la cause de la mort de ce garçon n'est pas encore démontrée ; le patient est épileptique et ses parents attribuent sa mort à un accès de cette maladie.

« Tous les autres sujets soumis au traitement prophylactique se trouvent jusqu'ici en bonne santé. Quant au temps écoulé depuis qu'ils ont été mordus par des animaux enragés, ils se groupent de la manière suivante :

Mordus par des chiens.	12	de 155 à 123 jours.
	10	97 à 96 —
	3	84 —
	7	76 à 56 —
Mordus par des loups.	1	207 —
	2	129 —
	1	63 —

Mordus par des chats.	2	108 jours.
	1	43 —
Mordus par des chevaux.	1	153 —
	1	117 —
Mordus par des vaches.	2	81 —

« Dans un gouvernement voisin, depuis l'établissement de notre station, deux personnes sont mortes de la rage ; elles ne s'étaient pas présentées pour être traitées, ne croyant pas à la rage des chiens qui les avaient mordues. — En outre, trois autres individus mordus par le même loup et en même temps que celui que nous avons traité, il y a 63 jours, n'ayant pu venir à la station pour cause d'indigence, sont morts tous trois depuis longtemps. J'attends pour vous la donner la connaissance des durées d'incubation de la rage chez ces trois individus. — Leur compagnon que nous avons traité avait sept blessures graves dont deux à la tête. Il a été soumis à un traitement d'après la nouvelle méthode accélérée que vous nous avez communiquée.

« Pour plus de sûreté, je me suis vacciné moi-même et j'ai vacciné l'aide-chirurgien et les infirmiers. Il est arrivé plus tard que l'un des infirmiers a été mordu par un des lapins inoculés devenu enragé. Il s'est passé 50 jours depuis lors et l'homme est en parfaite santé.

« J'ajoute ici, monsieur le professeur, que les quatre malades de Samara, mordus par un loup, que vous avez traités à Paris, se portent bien, ainsi que le petit garçon Kaliapine.

« En mon nom et en celui de tous nos collègues, je vous exprime, monsieur le professeur, notre plus profonde reconnaissance pour votre enseignement.

« Dr. Parschensky, à Samara (Russie). »

§ II

Quelle idée peut-on se faire de la cause de l'immunité par la méthode prophylactique de la rage après morsures ? La première pensée qui s'offre à l'esprit est de supposer que le séjour des moelles rabiques dans un air sec, à la température de 23°-25° centigrades, diminue progressivement l'intensité de la virulence de ces moelles jusqu'à la rendre nulle. Ceci porte à croire que la méthode repose sur l'emploi de virus en premier lieu sans

activité virulente appréciable, faible ensuite et de plus en plus forte. Malgré les réserves que j'avais formulées à cet égard dans ma communication à l'Académie des sciences le 26 octobre 1885, cette explication paraît avoir généralement prévalu. On la trouve souvent exprimée. Elle a pour elle, il faut en convenir, toutes les apparences, puisque les moelles rabiques mises en dessiccation à 23°-25° et inoculées par trépanation à des lapins communiquent à ceux-ci la rage, après des durées d'incubation variables avec les durées d'exposition à l'air sec, et que, après une quinzaine de jours de cette dessiccation, les moelles ne sont généralement plus du tout virulentes. Dans l'application de la méthode, les moelles non virulentes sont donc suivies par des moelles qui semblent progressivement virulentes. Mais l'expérience démontre, ce semble, que ces retards dans les durées d'incubation sont un effet d'appauvrissement en quantité du virus rabique en voie d'extinction et non d'appauvrissement en virulence. Vient-on, en effet, à reprendre du virus sur les lapins de durée d'incubation retardée, même retardée pendant un mois et davantage, on retombe constamment et immédiatement sur des rages à incubation de sept jours, si on les inocule par trépanation à de nouveaux lapins[1]. La règle est absolue. Dans l'application de la méthode, nous n'aurions donc pas affaire à des virus faibles et de plus en plus forts. La virulence serait toujours la même ; elle obéirait seulement à la loi de la durée variable de l'incubation par des quantités de plus en plus petites d'un virus qui ne changerait pas.

Les faits s'accordent mieux avec l'idée d'une matière vaccinale qui serait associée au microbe rabique, celui-ci gardant sa virulence propre, intacte, dans toutes les moelles en dessiccation, mais s'y détruisant progressivement et plus vite que la matière

1. On peut objecter à l'hypothèse que j'expose que le vaccin du charbon reprend sa virulence lorsque accidentellement il amène la mort d'un mouton ou d'une vache. On peut objecter aussi que la bactéridie charbonneuse chauffée, et qui devient vaccinale à 55°, reprend sa virulence par une simple culture. Il y aura lieu d'essayer de produire l'état réfractaire par des quantités très petites de virus rabique quotidiennement croissantes en quantité. Cependant, pour le charbon, on ne réussit pas à vacciner par cette méthode. Les moutons meurent plus lentement mais ils meurent, et ne sont pas rendus réfractaires.

Ne perdons pas de vue enfin la très originale et si féconde théorie de M. Metschnikoff. La substance vaccinale, si elle existe, serait-elle dans les microbes morts ?

vaccinale. Cette opinion se trouverait encore appuyée par les faits suivants :

Toute méthode d'inoculation de la rage, à l'exception toutefois des inoculations de virus sous la dure-mère par la trépanation, donne lieu quelquefois, souvent même, à un état réfractaire à la rage sans aucune apparence de maladie rabique atténuée. J'en pourrais citer des exemples sans nombre ; je me bornerai à quelques-uns :

Le 12 février 1885, avec le bulbe broyé et délayé dans du bouillon stérilisé d'un chien des rues, mort de rage furieuse à l'École d'Alfort, on inocule 6 chiens neufs, chacun par une pleine seringue Pravaz sous la peau de l'abdomen. Le 6 mars, un des 6 chiens est pris de rage furieuse avec voix rabique prononcée.

Le 24 mars, les 5 chiens restant vont bien. On les inocule de nouveau, cette fois par l'opération du trépan et par un virus de rage furieuse des rues. Ces nouvelles inoculations ont donné 3 chiens pris de rage, les 4, 5 et 10 avril, et 2 chiens réfractaires et qui par conséquent devaient cet état à leur inoculation sous la peau à la date du 12 février.

Le 23 juillet 1886, on inocule à 7 chiens neufs, sous la peau de l'abdomen, une pleine seringue Pravaz du bulbe délayé en liquide stérilisé d'un lapin de 47e passage de lapin à lapin, le 1er lapin de la série ayant reçu par trépanation du virus de chien à rage des rues.

Le 5 août suivant, 2 des 7 chiens sont pris de rage paralytique, déjà couchés, sans envie de mordre ni aboiement. Le 6 août, la paralysie rabique commença pour un troisième, le 7 août pour un quatrième, le 10 août pour un cinquième, le 25 août pour un sixième. Le 7e chien, au contraire, ne tombe malade ni en août ni en septembre. Afin de savoir s'il est réfractaire, rendu tel par son inoculation du 23 juillet, on l'inocule par trépanation, à l'aide d'un virus de chien à rage des rues. Il résiste, sans manifester aucun malaise, dans les mois suivants. Il est réfractaire.

Le 31 juillet 1886, on inocule 7 chiens neufs sous la peau de l'abdomen, chacun par une seringue Pravaz d'un bulbe de chien à rage des rues, broyé en liquide stérilisé.

5 de ces chiens ont été pris de rage : le 1er le 17 août, de rage mordeuse avec paralysie du train de derrière, le 2e le 19 août, le 3e le 4e et le 5e les 28 août et 3 septembre, tous quatre de rage paralytique. Il en reste 2 bien portants encore à la fin de septembre, époque où ils sont inoculés par trépanation, par un bulbe de chien à rage des rues. Dans les mois suivants, leur santé ne laisse rien à désirer. Ils ont donc été rendus réfractaires par leur inoculation du 31 juillet.

Le 23 janvier 1885, on inocule sous la peau de l'abdomen, 6 chiens neufs par une demi-seringue Pravaz d'un bulbe broyé en liquide stérilisé d'un 66e passage de lapin à lapin. 5 de ces chiens ont été pris de rage paralytique après 11, 12 et 13 jours depuis leur inoculation. Un a résisté et s'est montré réfractaire. Il l'était par le fait de son inoculation du 23 janvier.

Le 13 juillet 1886, on inocule 7 chiens neufs sous la peau de l'abdomen, chacun par deux seringues pleines d'un bulbe broyé en liquide stérilisé d'un 118e passage de lapin à lapin.

Le 20 juillet, un de ces chiens est pris de rage paralytique. Il est couché, paralysé. Il mord le bâton qu'on lui présente.

Les 6 autres chiens ont résisté.

Ces 6 chiens ont subi ultérieurement une inoculation d'épreuve par trépanation à l'aide d'un bulbe de chien à rage des rues. 4 de ces 6 chiens se sont montrés réfractaires et l'étaient donc par l'effet de leur inoculation du 13 juillet. Les deux autres ont pris la rage paralytique, mais seulement 27 et 28 jours après leur trépanation.

Ces derniers faits sont la preuve que leur inoculation du 13 juillet ne les avait pas rendus entièrement réfractaires ; c'est la preuve aussi qu'ils étaient pourtant partiellement vaccinés, parce que l'inoculation par trépanation de la rage des rues donne la rage en un temps bien plus court que l'intervalle de 27 à 28 jours. Je suis porté à croire qu'ils étaient assez bien vaccinés pour résister à des morsures de chiens enragés.

Le 28 août 1886, on inocule deux chiens neufs sous la peau de l'abdomen, chacun par 10 seringues d'un bulbe de 122e passage de lapin à lapin.

Ces deux chiens n'éprouvent aucun malaise apparent les

jours suivants. Afin de savoir s'ils ont été rendus réfractaires à la rage, on les inocule par trépanation à l'aide d'un bulbe de lapin issu de la rage des rues, en même temps qu'un lapin neuf pour épreuve de la virulence du virus. Le lapin témoin est pris de rage le 16e jour après sa trépanation. Les deux chiens continuent de se bien porter dans les mois suivants.

Je pourrais multiplier à l'infini ces cas d'immunité à la suite d'inoculations sous la peau par des quantités assez notables de virus rabiques quelconques. Que la rage n'apparaisse pas, dans quelques cas, à la suite de telles inoculations, cela peut surprendre à cause des quantités de virus inoculées et quand on songe qu'une fraction extrêmement minime de ces quantités de virus donne infailliblement la rage, lorsqu'on opère l'inoculation par la trépanation. Mais ce qui doit particulièrement surprendre, c'est que, dans beaucoup de cas, on détermine, sans aucun phénomène morbide apparent, un état absolument réfractaire à la rage. Ce dernier effet ne se comprend-il pas mieux par l'existence d'une matière vaccinale accompagnant le microbe rabique que par une action de ce microbe ? Sans doute, cet état réfractaire n'a pas lieu dans tous les cas, mais on conçoit que, pour bien des motifs, la matière vaccinale, si elle existe, ne puisse produire son effet, dans toutes les circonstances, avant que le microbe vienne se loger en un point favorable à sa culture.

Comment comprendre encore, sans l'existence d'une matière vaccinale, cette expérience que nous venons de citer en dernier lieu, de deux chiens inoculés chacun, sous la peau, par 10 seringues d'un virus très virulent de 122e passage de lapin à lapin, et qui sont d'emblée rendus réfractaires à la rage ! Comment la grande quantité de microbes rabiques introduite sous la peau n'irait-elle pas se cultiver ici ou là dans le système nerveux, si en même temps ne se trouvait pas introduite une matière allant plus vite à ce système et plaçant celui-ci dans un état où il ne peut plus cultiver le microbe. On comprend d'ailleurs que dans cette dernière nature d'épreuves également, l'expérience ne réussisse pas toujours et que souvent la rage se déclare. Pourquoi, en effet, dans beaucoup de circonstances les microbes rabiques n'iraient-ils pas se fixer en des points où la matière nerveuse n'aura pas été préservée par la substance vaccinale ?

On demandera, sans doute, pourquoi l'inoculation par la trépanation provoque le rage dans tous les cas et jamais un état réfractaire. Il ne suffirait pas de répondre que le virus par ce mode d'inoculation se trouve, toujours et immédiatement, au contact de l'encéphale. Combien de fois, pourrait-on objecter à un tel argument, une inoculation massive sous la peau ne doit-elle pas également porter le virus et ses éléments figurés dans l'encéphale par la circulation veineuse ou lymphatique aussi directement que par la trépanation ! La véritable différence entre les deux modes d'inoculation me paraît être dans cette circonstance, que l'inoculation sous la dure-mère n'introduit jamais qu'une quantité très minime de virus et par suite de matière vaccinale, insuffisante à produire l'état réfractaire, tandis que, sous la peau, les quantités introduites ont toujours été beaucoup plus sensibles.

Les morsures par chiens enragés faites à d'autres chiens ne communiquent pas toujours la rage. C'est un fait bien avéré. De telles morsures ne peuvent introduire également dans l'économie que des quantités faibles de virus et de matière préservatrice. Or, j'ai souvent essayé si des chiens mordus qui n'avaient pas pris la rage étaient cependant devenus réfractaires à cette maladie. Dans tous les cas, où je l'ai tentée, l'inoculation de virus rabique de chiens des rues par la trépanation, leur a donné la rage.

J'ai fait également de nombreuses expériences afin de rechercher si dans les inoculations sous la peau par des bulbes rabiques de lapins des passages successifs, la rage ne se déclarerait pas plus souvent par des quantités de virus relativement petites que par de plus grandes. On comparait, en général, l'effet de l'inoculation d'un quart de seringue Pravaz à celui d'une, de deux, de dix seringues. Le sens des résultats a été souvent : 1° que la rage a paru se déclarer à la suite d'un quart de seringue plus fréquemment que par une ou plusieurs seringues; 2° que si la rage ne se montrait pas, l'emploi des grandes quantités conduisait plus souvent à l'état réfractaire que les petites quantités.

Une expérience serait décisive pour mettre en évidence la matière vaccinale dans la moelle des lapins morts rabiques. Il faudrait qu'il fût possible d'avoir en dessiccation une série de

moelles qui par leur inoculation à des chiens, à des cobayes ou à des lapins, tout en étant dépourvues de virulence, détermineraient l'état réfractaire, parce que le microbe perdrait sa virulence avant que la matière vaccinale perdît elle-même sa vertu préservatrice.

Dans un grand nombre d'épreuves de ce genre, il en est qui n'ont pas permis une conclusion dégagée de toute incertitude; certaines des moelles employées avaient gardé quelque virulence. D'autres fois, les inoculations de celles qui n'avaient plus du tout de virulence n'ont pas donné le résultat espéré, c'est-à-dire, l'état réfractaire des animaux en expérience. Mais, à plusieurs reprises, j'ai obtenu des séries de moelles dont aucune, inoculée par trépanation à des lapins, n'avait donné la rage, même après deux et trois mois d'attente, et qui néanmoins avaient produit l'état réfractaire chez des chiens et des cobayes auxquels on les avait inoculées.

J'ai repris ces expériences avec d'autres séries de moelles. N'ayant pas réussi dans ces essais de contrôle, et me trouvant éloigné de mes premiers résultats favorables, des doutes se sont élevés dans mon esprit sur la rigueur de celles de mes expériences que j'avais considérées comme irréprochables; et j'ai résolu de les reprendre quand j'en aurais le loisir. Ce sont des expériences de longue durée, que certains directeurs de stations antirabiques, mieux favorisés par le temps dont ils disposent, pourraient répéter de leur côté. Le succès de ce genre d'épreuve doit consister dans l'usage de moelles desséchées à la température la plus voisine possible de celle qui supprime toute virulence dans le microbe rabique. Si des moelles mises dans l'air sec, à 25°, perdent leur virulence après 4 ou 5 jours d'exposition, ce sont de telles moelles dont il faut se servir, et commencer même par celles dont l'exposition aura duré 6, 7, 8 jours et plus.

L'intérêt qu'offrirait la vaccination par des moelles non virulentes n'a pas besoin d'être signalé. Ce serait à la fois un fait scientifique de premier ordre et un progrès inappréciable de la méthode de prophylaxie de la rage.

Je voudrais, en terminant cette lettre, déjà bien longue, parler d'un dernier point d'une grande importance.

Certains faits, signalés par ma note du 26 octobre 1885, et les exemples d'inoculation à des chiens que j'ai cités dans la présente

lettre, donnent une idée des changements profonds qui s'établissent dans les propriétés du virus rabique de chiens des rues, lorsqu'on le fait passer à un premier lapin et ultérieurement, de lapin à lapin, un grand nombre de fois. Ces changements peuvent être accusés de diverses manières. On peut considérer, par exemple, la durée de l'incubation de la rage chez les lapins successivement inoculés. Au début, la moyenne de cette duréeest de 15 jours quand on inocule les virus de divers chiens à rage des rues dans un premier passage aux lapins. Dans ce premier passage et pour un chien des rues quelconque, je n'ai jamais vu la durée d'incubation descendre à moins de 11 jours, et encore les durées de 12 et de 11 jours ont été tout à fait exceptionnelles; mais en multipliant les passages successifs, on descend à une durée d'incubation de 11 jours, puis de 10 et de 9 jours, ensuite de 8 jours, où l'on reste assez longtemps, et enfin vers le 80e ou 100e passage on est déjà, depuis longtemps, à une durée de 7 jours sans revenir jamais à une durée de 8 jours, même à titre d'exception. La durée de 7 jours persiste longtemps, ne descendant qu'exceptionnellement à 6 jours. Elle est encore aujourd'hui à 7 jours après le 133e passage de lapin à lapin. Peut-on croire que, sous ce rapport du moins, le virus rabique est fixé? Par le nombre toujours croissant des passages, la durée d'incubation descendra-t-elle à 6 jours d'une manière permanente, du moins pour nos races de lapins? C'est ce que l'expérience seule peut décider.

Plus on s'éloigne du virus du début et du virus des derniers passages, moins l'inoculation hypodermique est susceptible de déterminer la rage, principalement par de grandes quantités de virus, tout en donnant lieu cependant à un état réfractaire, comme je l'ai indiqué précédemment.

Il me resterait, mon cher Duclaux, à vous parler de la durée de l'immunité chez les chiens vaccinés. Vous savez qu'à Villeneuve l'Etang, j'ai pu établir un vaste chenil où sont placés depuis deux ans, un grand nombre de chiens, rendus réfractaires à la rage. A la fin de la première année de leur séjour, j'ai tenté, sur un groupe d'entre eux, l'inoculation critère par la trépanation du virus de la rage des rues. Il en est résulté que 11 d'entre eux sur 14 ont résisté. Cette année, j'ai essayé de nouveau sur 6 autres, vaccinés depuis deux ans; 4 sur 6 ont

encore résisté à l'inoculation par la trépanation du virus de la rage des rues, et un des deux qui l'ont prise devait être partiellement vacciné, parce qu'elle ne s'est déclarée chez lui que le 28e jour après la trépanation. Pour l'autre ç'a été le 21e jour. Tous deux peut-être auraient pu recevoir impunément des morsures de chien rabique. Pour les 4 réfractaires, la chose, nous le savons, est établie. L. Pasteur.

Post-scriptum. — Il me paraît utile d'ajouter en post-scriptum les lignes suivantes extraites d'une note très intéressante que m'a remise récemment à Paris M. Helmann, le directeur actuel du laboratoire antirabique fondé à Saint-Pétersbourg par le zèle éclairé du prince Alexandre d'Oldenbourg.

« Grâce à l'initiative de S. A. I. le prince d'Oldenbourg, dit M. Helmann, les travaux sur la rage ont commencé au mois de novembre 1885, avec du virus recueilli sur un chien enragé qui avait mordu un officier envoyé à M. Pasteur pour subir, à Paris, les inoculations préventives. J'ai inoculé des lapins, au nombre de trois. Deux ont pris la rage furieuse, et en passant de ces lapins à d'autres, la rage furieuse a continué de se produire. Il était impossible d'obtenir une rage paralytique, soit qu'on inoculât par trépanation, soit qu'on inoculât par injections sous-cutanées et qu'on prît peu ou beaucoup de virus; quels que fussent également la race ou le sexe des lapins, enfin soit que le virus fût pris dans le bulbe ou dans la moelle épinière.

« A partir du 12e passage, il se trouvait de temps à autre un lapin qui prenait la forme paralytique. Dès le 20e passage la moitié des lapins environ prit la rage paralytique. D'un lapin à rage paralytique on ne put en obtenir un qui prît la rage furieuse. A l'heure actuelle je suis arrivé au 25e passage; la durée d'incubation varie de 8 à 11 jours, selon la quantité de virus inoculé. J'ai eu, par exception, une durée d'incubation très longue. Un lap[illegible]oculé par trépanation, le 21 février, prit la rage furieuse le 7 juin [1]; un autre, [illegible] le 3 mars, par injections sous-cutanées, tomba malade le 16 septembre......

La description suivante de la rage furieuse est d'une grande vérité, et s'applique en général, même à nos variétés de lapins :

« Les symptômes de la rage furieuse, dit M. Helmann, sont assez caractéristiques : au commencement le lapin se cache, puis ses oreilles commencent à trembler ; bientôt après, il se met à gratter le sol de ses pattes de devant; il s'élance en tous sens avec une telle force qu'il se blesse souvent le nez et le front. Après cette période d'excitation, il se produit une réaction pendant laquelle il reste comme immobile. Si on l'excite, il fait quelques bonds, mais retombe dans sa torpeur et cela le plus souvent vers la fin de la maladie. Au moment de la plus grande excitation, certains lapins

1. Si l'inoculation par la trépanation a eu cette durée d'incubation de 3 mois et demi, ce doit être par le fait d'une très petite quantité de virus déposé à la surface du cerveau.

poussent des cris. Quand, avant la mort, il se produit un état paralytique, cet état ne dure que quelques heures...

« Des lapins inoculés au mois de mars par trépanation, avec des virus séchés à 35° pendant 24 heures, sont jusqu'à présent très bien portants. Le virus à 35° perd toute virulence en 24 heures.

« J'ai inoculé en mars 4 chiens avec du virus séché à 35°. Au mois de juin, je les ai réinoculés avec du virus séché à 23°. Ils ont reçu alors des moelles de 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 jours. Le 31 juillet j'ai inoculé deux de ces chiens par trépanation avec du virus frais de rage des rues. Les quatre chiens sont jusqu'à présent en parfaite santé. Je les considère comme réfractaires.

« En juin 1886, S. A. I. le prince Alexandre d'Oldenbourg a rapporté de chez M. Pasteur deux lapins provenant des 116e et 117e passages. Nous avons commencé immédiatement nos travaux avec le virus de ces lapins.

« Le 13 juillet 1886, en présence de MM. Perdrix et Loir, les inoculations préventives sur les hommes ont commencé, et jusqu'au 8 novembre 118 personnes ont été inoculées après morsures. Une seule, un vieillard de plus de soixante-dix ans, qui avait de nombreuses et profondes blessures aux deux mains, est mort après avoir subi un traitement ordinaire jusqu'à la moelle de 3 jours. La durée d'incubation a été très courte : 20 jours seulement.

« Sur ces 118 personnes, 113 ont été mordues par des chiens et 5 par des chats...

« Afin de contrôler si les chiens qui ont mordu ces personnes étaient réellement enragés, on a inoculé des lapins et des cobayes. Sur 45 chiens et 5 chats, amenés au laboratoire, les uns vivants, les autres tués, 43 chiens et 2 chats ont été reconnus enragés par inoculation de leurs virus à des lapins et à des cobayes, à l'aide de la trépanation. »

SUR LA CULTURE DU BACILLE DE LA TUBERCULOSE

PAR MM. NOCARD ET ROUX

L'étude expérimentale de la tuberculose a commencé avec les recherches de M. Villemin; elles ont établi que la tuberculose est une maladie spécifique, inoculable et contagieuse. Peu de médecins ont accepté ces conclusions, et le beau travail de M. Villemin, qui aurait dû être le point de départ d'un changement dans les idées médicales, non seulement sur la tuberculose mais sur d'autres maladies, n'a pas eu, au moment où il a paru, l'influence que nous lui reconnaissons aujourd'hui.

C'est à M. Koch [1] que l'on doit le plus grand progrès accompli dans l'étude de la tuberculose depuis les travaux de M. Villemin. La découverte d'un bacille, toujours le même, dans les produits tuberculeux; la culture de ce bacille sur des milieux artificiels; la reproduction de la maladie par l'inoculation du microbe cultivé, ont démontré la nature parasitaire de la tuberculose.

Grâce au procédé si simple de M. Ehrlich, tous les médecins ont pu constater la présence du bacille caractéristique dans les produits tuberculeux, et l'on peut dire qu'aucune découverte médicale n'a été plus promptement et plus universellement acceptée.

La recherche du bacille de la tuberculose est si bien entrée dans la pratique courante de la médecine, qu'elle est un important élément de diagnostic. La culture du bacille n'est pas aussi facilement à la portée de tous; elle présente des difficultés particulières. Le milieu recommandé par M. Koch est le sérum du sang de bœuf et de mouton. Nous n'avons pas à rappeler comment il prescrit de recueillir ce sérum, de le stériliser, de le trans-

1. Mittheilungen aus dem kaiserlichen Gesundheitsamte, 1884.

former en terrain solide par la chaleur; tous ceux qui ont répété ces expériences connaissent les lenteurs de la préparation du milieu nutritif et la difficulté d'obtenir une première culture. Le développement est non seulement très lent, il est encore peu abondant. La culture du bacille spécifique n'a donc pas fait faire à l'étude de la tuberculose des progrès semblables à ceux qui. pour d'autres maladies, ont suivi la culture de leur microbe. Telle qu'elle a été réalisée par M. Koch, elle a suffi à faire la démonstration rigoureuse que le bacille est la cause de la tuberculose, mais jusqu'ici elle n'a pas conduit plus loin. M. Koch lui-même, après avoir exposé tous les essais qu'il a faits, déclare : « qu'il n'y a pas à espérer que la culture du bacille de la tuberculose joue un très grand rôle », dans l'étude de la maladie.

Il y aurait donc un réel intérêt à trouver un milieu de culture plus favorable que ceux employés jusqu'à présent; un semblable milieu permettrait peut-être d'aller plus avant dans l'étude de la maladie; en tout cas, il serait utile aux observateurs qui s'occupent de la tuberculose.

I

Au début de nos essais, nous avions employé le sérum gélatinisé recommandé par M. Koch; mais pour éviter les lenteurs de la stérilisation, nous avions eu recours à la méthode qui est suivie depuis longtemps, au laboratoire de M. Pasteur, pour obtenir du sérum pur. Cette méthode consiste à recueillir *avec pureté*, du sang *pur*, dans les vaisseaux d'un animal en bonne santé, pour en séparer, après 24 ou 36 heures, le *sérum pur*, mis en liberté par la rétraction du caillot. L'outillage nécessaire pour recueillir ainsi le sérum est des plus simples ; il consiste en un trocart et en vases de verre dont le col, fermé par un tampon de coton, est traversé par un tube de verre recourbé ; la partie libre du tube est effilée et peut pénétrer dans la canule du trocart, qu'elle ferme exactement. Ces vases sont stérilisés dans le four à flamber. Si l'on opère sur un grand animal (cheval, bœuf, veau, mouton), c'est dans la jugulaire que l'on va puiser le sang. Les dimensions de ce vaisseau, sa situation sous la peau rendent l'opération facile. On pratique l'hémostase à la base du cou et la veine apparaît sous la forme d'un cordon cylindrique saillant et

fluctuant. On coupe les poils au niveau du point où l'on veut faire la ponction, et on brûle ensuite fortement la peau au moyen d'une tige de fer rougie au feu. A travers la peau brûlée on fait pénétrer le trocart flambé dans la veine ; on retire le dard, et dans la canule restée en place, le tube de verre est introduit après que son extrémité a été coupée et passée dans la flamme. Le sang s'écoule alors dans le récipient, à l'abri de toutes les impuretés.

Le vase rempli, le tube est fermé à la lampe et l'appareil est placé sous un courant d'eau fraîche (10° à 12°) pendant 24, 36 ou 48 heures. Au bout de ce temps, le caillot s'est rétracté, laissant exsuder de ses mailles un sérum limpide, transparent, d'une belle couleur jaune ambrée, que l'on aspire dans des ballons-pipettes pour le distribuer ensuite, en lui laissant sa pureté, dans les divers récipients où l'on doit l'utiliser.

L'animal employé ne souffre nullement de l'opération ; il peut, pour ainsi dire, servir indéfiniment de source de sérum.

Sur les petits animaux, il faut mettre à nu un vaisseau artériel ou veineux et introduire le trocart à travers sa paroi cautérisée.

L'expérience apprend que l'origine du sérum n'a pas grande importance : le microbe de la tuberculose s'accommode également bien du sérum de cheval, de bœuf, de mouton. Nous employons de préférence celui de cheval, parce qu'il est plus facile de s'en procurer de grandes quantités, et surtout parce qu'il est toujours plus limpide et moins coloré que les autres.

La solidification du sérum s'obtient, comme l'a indiqué M. Koch, en plaçant les tubes à essai qui le contiennent sur un plan incliné dans une étuve chauffée entre 66° et 68°

Une condition importante de réussite, sur laquelle M. Koch a insisté, c'est de bien broyer la matière tuberculeuse avant de la déposer à la surface du sérum gélatinisé. Il faut que les bacilles ne restent pas emprisonnés dans le tissu et viennent au contact de la couche nutritive.

Une bonne manière de se procurer la semence est d'inoculer un cobaye dans l'abdomen, avec la matière tuberculeuse sur laquelle on veut expérimenter. L'animal est sacrifié quinze jours ou trois semaines après l'inoculation, et l'on choisit l'organe tuberculeux dans lequel on prendra les matières à ensemencer. Le foie, les ganglions et surtout la rate doivent être utilisés de préférence. On brûle la surface de l'organe et, à l'aide d'une

pince et de ciseaux flambés, on excise un petit fragment contenant des tubercules. Pour écraser avec pureté et aussi bien que possible le fragment tuberculeux, on l'introduit dans un petit tube de verre à parois un peu résistantes et fermé à une de ses extrémités; puis avec une baguette de verre stérilisée, comme le tube, on broie le tissu dans cette sorte de mortier profond de manière à le réduire en une pulpe semi-liquide. Cette pulpe, dans laquelle l'examen microscopique montre des bacilles libres, sert à ensemencer les tubes de sérum gélatinisé.

En opérant ainsi, nous n'avons, comme beaucoup d'autres expérimentateurs, que rarement obtenu des cultures sur le sérum. Lorsqu'il se développait quelques colonies de bacilles, elles restaient maigres et ne se reproduisaient pas toujours lorsqu'on les ensemençait sur de nouveaux tubes.

L'un de nous [1] a ensuite réussi à obtenir des cultures du bacille de la tuberculose de la poule sur du sérum additionné, avant la gélatinisation, d'une petite quantité de peptone (1 0/0), de chlorure de sodium (0,25 0/0), et de sucre de canne (0,25 0/0). Sur ce sérum ainsi modifié, la culture est plus abondante, plus rapide, plus grasse que sur le sérum ordinaire. Mais on rencontre encore l'inconvénient que voici :

Le sérum gélatinisé subit une modification qui est d'autant plus marquée qu'il a été solidifié depuis plus longtemps. Sa surface se recouvre d'une mince pellicule sèche, irisée, due vraisemblablement à la dessiccation et à l'oxydation de la couche superficielle. L'expérience montre que dans cet état il nourrit moins bien le bacille de la tuberculose. Nous avons alors pensé que l'addition au sérum d'une substance hygroscopique conserverait à la couche nutritive son humidité et son état des premiers jours. Nous avons ajouté au sérum, avant de le gélatiniser, une petite quantité de glycérine stérilisée. Le résultat dépassa notre attente. Sur ce milieu ensemencé avec une culture sur sérum pur, le développement était manifeste dès le 4e jour. Vers le 10e jour, la couche de bacilles était plus marquée que celle qui se forme en un mois sur le sérum peptonisé. Au 20e jour elle est épaisse, saillante, mamelonnée, d'un blanc mat, et jaunit un peu avec le temps; elle n'a rien d'analogue à la couche sèche, maigre,

1. Nocard, Société de Biologie, oct. 85.

écailleuse qui caractérise la culture sur le sérum ordinaire. Si quelques bacilles tombent dans le liquide rassemblé au fond du tube, ils s'y développent en petits flocons qui augmentent bientôt de volume.

L'addition de la glycérine au sérum ne complique guère la technique : dans un ballon-pipette renfermant un poids connu de sérum pur, on aspire une quantité de glycérine stérilisée à 115°, à l'autoclave, représentant de 6 à 8 0/0 du poids total. On mélange en agitant et l'on distribue dans les tubes à essais que l'on porte ensuite dans l'étuve à gélatinisation. Le sérum glycériné et peptonisé donne encore de meilleurs résultats; pour le préparer, on dissout la peptone neutre, à froid dans la glycérine, dans la proportion de 20 0/0, et la solution stérilisée à l'autoclave est mélangée au sérum comme nous venons de le dire.

Pour solidifier le sérum glycériné, il faut une température plus élevée que pour le sérum pur, 75° à 78° environ, suivant la proportion de glycérine. Le milieu ainsi préparé est d'ailleurs très beau, aussi transparent que la gélatine de sérum ordinaire. La glycérine n'agit pas seulement en empêchant la dessiccation de la surface nutritive, elle paraît être un aliment pour le bacille auquel elle donne une vigueur particulière. De la matière caséeuse d'un ganglion de cobaye tuberculeux, semée sur du sérum peptonisé et glycériné, avait déjà donné une culture très abondante le 15e jour.

Encouragés par ces résultats, nous avons alors essayé de renoncer au sérum, et de préparer des milieux plus faciles à obtenir. Déjà M. Koch avait essayé la culture sur la gélose nutritive, mais avec moins de succès que sur le sérum gélatinisé. Il suffit cependant d'ajouter 6 à 8 0/0 de glycérine à la gélose nutritive préparée à la façon ordinaire pour en faire un bon terrain pour le développement du microbe de la tuberculose. On peut en juger par la photographie numéro 1 qui représente une culture sur gélose glycérinée après un mois de séjour à l'étuve à 39°. On voit combien la couche de bacilles, épaisse et mamelonnée, est différente de la maigre pellicule qui caractérise les cultures sur sérum. La gélose glycérinée convient surtout pour les séries de cultures successives qui se font ainsi avec une régularité parfaite et dans un temps relativement court ; en quinze jours, le développement est infiniment plus abondant que sur le

sérum après plusieurs semaines. Si la semence a été étalée en couche régulière à la surface de la gélose glycérinée, le développement se fait en une nappe blanchâtre d'égale épaisseur, qui devient un peu jaunâtre à la longue. Lorsque la semence est irrégulièrement répartie, la couche présente des traînées plus épaisses aux points où la semence était plus abondante; si peu de bacilles ont été semés, ils se développent isolément en donnant de petits amas tuberculeux comme le montre la photographie numéro 2. L'aspect des cultures est gras et humide, demi-transparent.

Lorsqu'on sème par piqure un tube de gélose glycérinée comme on le fait pour un tube de gélatine, la culture se fait le long de la piqûre, seulement dans les parties les plus superficielles, et il n'y a pas de développement dans la profondeur. A la surface, la culture s'étale sous forme d'une plaque saillante, épaisse, blanche d'abord, puis jaunâtre ensuite, d'aspect mamelonné, à bords irrégulièrement dentelés.

La photographie n° 3 montre une culture par piqûre vue d'en haut, le tube de verre étant coupé un peu au-dessus de la surface.

Lorsqu'on étale sur une lamelle un peu de ces cultures, soit sur gélose glycérinée soit sur sérum glycériné ,et qu'on examine au microscope après coloration par le violet de gentiane et décoloration par l'acide nitrique au 1/3, selon la méthode de M. Ehrlich, on voit que les bacilles gardent parfaitement la couleur; ils ont le même aspect que ceux qui croissent sur le sérum pur : mais ils sont un peu plus gros. Ils sont plus courts que ceux que l'on trouve dans les crachats et dans les produits tuberculeux pris sur l'homme et les animaux. Dans les premiers jours de la culture ils sont homogènes et se colorent dans toutes leurs parties. A mesure que la culture vieillit, les bacilles les plus anciens prennent moins fortement la couleur. Dans une culture vieille de plusieurs mois, nous avons rencontré des formes renflées plus longues qu'à l'ordinaire, quelques-unes d'entre elles présentaient comme un bourgeon latéral branché presque à angle droit sur le bacille principal et terminé quelquefois par un renflement à son extrémité.

Les avantages de la gélose glycérinée sont faciles à comprendre. Elle est facile à préparer; elle peut être stérilisée à 115°, en une seule fois, dans l'autoclave; en quelques heures on

peut en faire une provision aussi grande que l'on veut. Son aspect est non seulement plus plaisant à l'œil, mais sa transparence permet la photographie des cultures qui se détachent nettement sur son fond légèrement ambré. De plus, elle rend possible l'emploi des cultures sur plaques, si avantageuses pour la séparation des micro-organismes. Comme la culture du bacillede la tuberculose est toujours relativement lente, il faut pouvoir maintenir longtemps la large surface de culture à l'abri de la dessiccation et des impuretés de l'air. Il faut pouvoir aussi l'étudier facilement sans crainte d'y introduire des impuretés.

Pour tout cela, la technique ordinaire de la préparation des cultures sur plaques avec la gélatine ou la gélose n'est pas assez sûre; elle ne comporte pas une longue conservation de la plaque, surtout lorsque celle-ci doit être placée à l'étuve à haute température. Aussi, depuis plusieurs années, avons-nous pour des cas analogues substitué aux plaques des tubes de verre longs de 25 à 30 cent. et larges de 2 à 3 cent. Une petite quantité de gélose glycérinée est introduite au fond des tubes que l'on ferme avec un tampon de coton et que l'on stérilise à l'autoclave, à 115°. Pour les utiliser, il suffit de faire fondre la gélose et de l'ensemencer alors qu'elle est encore liquide. On agite vivement et on couche le tube sur un plan horizontal, la gelée nutritive s'étale et se moule sur la paroi inférieure du tube. Elle est ainsi répartie sur une grande surface et, si l'ensemencement a été convenablement fait, les colonies qui se développeront seront parfaitement isolées. La couche solide doit être mince pour que l'on puisse facilement examiner les colonies, au microscope, à travers le verre. Le tube est fermé avec un capuchon de caoutchouc et il peut rester à l'étuve aussi longtemps que l'on veut, sans qu'il se dessèche. Il est facile de l'examiner, et même de faire une prise dans une colonie isolée sans avoir à craindre l'introduction des germes étrangers de l'air.

S'il se forme des colonies à la superficie de la couche nutritive et s'il est nécessaire de les examiner par leur surface libre, avec un diamant monté sur une tige rigide on fait un trait sur la paroi intérieure du tube, sur chaque côté et parallèlement à la surface de la gélose; on sépare ainsi le tube en deux demi-cylindres dont l'un contient la culture étalée. Il est facile d'exa-

miner cette gouttière, tout comme une plaque, sur la platine du microscope.

On peut aussi obtenir des colonies isolées et de belles cultures de tuberculose en surface, en employant de petites boîtes, en verre, plates et cylindriques, dont le fond est bien dressé extérieurement et intérieurement. Ces boîtes sont fermées par un couvercle de verre rodé et ajusté sur leur rebord de façon que la fermeture soit complète. La paroi de la boîte est percée, en un de ses points, d'un petit trou obturé par un peu de coton qui permet la circulation de l'air. On introduit dans ces boîtes assez de gélose nutritive pour que le fond en soit couvert; on stérilise à l'autoclave, à 115°, et, lorsque la température s'est abaissée au-dessous de 100°, on les place sur un plan horizontal jusqu'à ce que la gélose soit devenue solide. L'ouverture latérale permet de déposer la semence à la surface avec toutes les garanties de pureté.

Ces boîtes sont également commodes pour obtenir des colonies séparées. Après qu'elles ont été stérilisées dans le four à flamber, on les met sur une plaque chaude, de façon que leur fond atteigne une température de 40° environ. La gélose liquéfiée et ensemencée est versée dans l'intérieur au moyen d'une pipette; elle s'étale en couche mince sur le fond et fait rapidement prise lorsqu'on dépose les boîtes sur le plan horizontal. Il est facile de suivre sans les ouvrir les progrès de la culture. L'emploi de ces boîtes est surtout avantageux pour préparer les colonies qui doivent être photographiées. Leur fond bien dressé, la transparence de la faible couche de gélose rend toutes les opérations faciles.

Par ces procédés, nous avons obtenu en trois semaines, dans l'intérieur du milieu, de belles colonies isolées du bacille de la tuberculose, en partant de cultures pures, de façon à étudier leur aspect. Elles se présentent tout d'abord avec une forme arrondie; elles sont transparentes au centre et à contour net; à mesure qu'elles grandissent, elles deviennent brunes et compactes. Nous sommes fondés à espérer qu'il nous sera possible de séparer par ce moyen le bacille de la tuberculose des crachats de phtisiques.

On voit, dans tous ces essais, l'heureuse influence de l'addition de la glycérine sur le développement du bacille.

Pour la mieux mettre en évidence, nous avons ensemencé, le même jour, dans des conditions aussi identiques que possible, des tubes de gélose glycérinée et peptonisée, de gélose glycérinée sans peptone, et de gélose peptonisée sans glycérine.

La photographie 4 montre le développement des tubes au bout de 15 jours de séjour à l'étuve. Sur les milieux glycérinés, la culture est abondante et épaisse; sur les milieux sans glycérine elle est à peine commencée; et non seulement la glycérine favorise la croissance du bacille de la tuberculose, mais encore, lorsque ce bacille a végété sur le terrain glycériné, il a une vigueur qui lui permet de pousser sur des milieux sur lesquels il se développe à peine lorsqu'il vient du sérum pur. C'est ainsi que la gélose ordinaire donne une culture très appréciable lorsque la semence vient d'un milieu glycériné. Les cultures sur sérum solidifié ont aussi plus de vigueur quand elles sont ensemencées avec une culture améliorée par la glycérine Le sucre de canne, ni le glucose ne peuvent remplacer la glycérine.

II

L'emploi des milieux solides pour les cultures présente le grand avantage de montrer les formes caractéristiques des colonies, mais il ne permet pas de soumettre l'organisme qui se développe à des conditions aussi variées que la culture dans les liquides. Jusqu'ici la culture du bacille de la tuberculose dans les liquides n'a donné que de maigres résultats. M. Koch a vu que les fragments d'organes tuberculeux augmentaient un peu de volume lorsqu'il les déposait dans les bouillons nutritifs. Le développement était un peu plus sérieux lorsque le morceau tuberculeux était bien écrasé dans le liquide. Le bouillon semé avec une culture sur sérum lui a donné, au bout de quatre à cinq semaines, un léger dépôt pulvérulent au fond du vase.

Nous avons repris ces tentatives de culture en ajoutant aux divers bouillons neutralisés employés d'ordinaire des quantités variables de glycérine. Le résultat a été excellent. Dans du bouillon de veau peptonisé et glycériné à 5 0/0, le bacille de la tuberculose venant d'une culture sur terrain solide s'est très bien développé dans l'espace de 8 à 10 jours. Il apparaît d'abord sous forme de petits flocons très ténus qui se rassemblent sur le fond

du flacon à culture. Ces flocons se désagrègent facilement; si on les agite; ils s'accroissent rapidement, et, si on les laisse en repos, au bout de quinze jours à trois semaines le fond du vase est couvert de flocons volumineux, rappelant un peu ceux de la bactéridie charbonneuse, mais plus consistants et plus difficiles à désagréger.

A l'examen microscopique, après coloration par la méthode de M. Ehrlich, ces flocons paraissent formés par des bacilles enchevêtrés, bien colorés et un peu plus petits que ceux qui croissent sur les terrains solides. Plus tard ils semblent grossir un peu; en vieillissant ils se colorent d'une façon moins intense et l'on aperçoit dans leur intérieur des grains plus foncés : soit au nombre de deux, un à chaque extrémité; soit au nombre de trois, deux aux extrémités, un au milieu du bacille. Un bacille n'a quelquefois qu'un grain, soit au bout, soit avant son milieu, parfois aussi on en voit plusieurs répartis sur toute sa longueur. Ces grains, qui ont tout à fait l'aspect de spores, deviennent plus nombreux et plus nets avec l'âge des cultures.

Les bouillons de bœuf, de poule, glycérinés, sont aussi de bons milieux de culture; la glycérine ajoutée à un liquide minéral analogue à celui de M. Cohn a permis une culture peu abondante, il est vrai, mais non douteuse, au bout de 40 jours environ.

Si le bouillon glycériné est ensemencé avec de la matière tuberculeuse prise sur un animal, la croissance des bacilles est plus lente que si la semence avait été prélevée sur une culture dans un milieu glycériné. Dans ces conditions, il faut un mois pour avoir un développement sérieux. Cependant, en ajoutant au bouillon glycériné un peu de l'albumine de l'œuf, nous avons eu une culture manifeste, en partant de la tuberculose de lapins, au bout de cinq jours; le huitième jour, elle était tout à fait abondante.

Les cultures successives dans les milieux liquides se font facilement et en conservant leurs caractères. Le développement, bien appréciable le 8e ou le 10e jour, est très considérable au bout de deux ou trois semaines.

La température la plus favorable paraît être celle de 39°; à 35°, 37°, la croissance est plus lente.

La vigueur du bacille cultivé dans les milieux glycérinés est

telle qu'en sortant de ces milieux il prospère dans les bouillons ordinaires de veau et de poule avec lesquels il est très difficile d'avoir une culture initiale.

Quelles sont les transformations que le bacille de la tuberculose fait subir à la glycérine? la brûle-t-il complètement? la transforme-t-il en produits nouveaux? C'est ce que nous ne savons pas encore. Il semble que les cultures deviennent moins riches en glycérine par le fait de la culture. La réaction du milieu ne change pas : elle reste alcaline comme au début.

Il est bien entendu que, dans tout le cours de ces essais, nous avons fréquemment essayé la virulence de nos cultures par l'inoculation. Une dixième culture sur gélose glycérinée, inoculée en très petite quantité dans la cavité péritonéale d'un cobaye, lui donne en 4 semaines environ une tuberculose caractéristique. Injectée dans la veine de l'oreille à des lapins, elle a amené leur mort en 15 à 25 jours; leurs organes, foie, rate, ganglions, contenaient des bacilles en abondance.

En résumé, l'addition de la glycérine au sérum gélatinisé de M. Koch, à la gélose nutritive, aux bouillons, en fait des milieux très favorables à la culture du bacille de la tuberculose. On peut espérer que ce perfectionnement dans la technique sera utile à ceux qui voudront expérimenter sur cette maladie.

Quant aux modifications que peut subir le bacille par suite des changements dans la nature du milieu de culture, nous nous réservons de les traiter dans un autre exposé.

√

STATISTIQUE DE L'INSTITUT PASTEUR

POUR LE TRAITEMENT PRÉVENTIF DE LA RAGE, DU MOIS DE NOVEMBRE 1885 AU 31 DÉCEMBRE 1886 [1]

Les personnes traitées à l'Institut Pasteur sont, au point de vue de la statistique, réparties en trois catégories.

1re. Catégorie (Tableau A) : Personnes mordues par des animaux dont la rage a été reconnue par le résultat de l'inoculation du bulbe, ou par le développement de la rage chez des personnes ou des animaux mordus en même temps.

On est donc absolument sûr que les personnes qui sont comprises dans le tableau A ont été mordues par des animaux enragés. Ces cas permettant de porter un jugement certain sur la méthode, il est recommandé aux personnes qui viennent se faire traiter, d'apporter, chaque fois que cela leur est possible, le cadavre du chien par lequel elles ont été mordues, pour que l'on en puisse inoculer le bulbe. Il y a aussi un très grand intérêt à ce que MM. les vétérinaires fassent connaître les cas de rage survenus sur les animaux, lorsque ceux-ci ont été mordus en même temps que des personnes traitées à l'Institut Pasteur. En présence des cas de rage douteux, quelques vétérinaires, s'inspirant des travaux du laboratoire de M. Pasteur, inoculent, avec le bulbe de l'animal suspect, des lapins sous la peau, ou même par trépanation. De cette façon, ils peuvent

1. Cette statistique n'aurait dû être publiée qu'au mois d'avril 1887, car il n'est pas possible de juger avant le mois d'avril de l'efficacité des traitements faits en décembre 1886. Mais tant de renseignements inexacts et malveillants ont paru dans la presse que nous avons été obligé de rendre publics les relevés statistiques faits jusqu'à ce jour.

porter un diagnostic certain ; il serait très désirable que cette pratique devienne plus fréquente.

2e Catégorie (Tableau B) : Personnes mordues par des animaux dont la rage a été reconnue à l'autopsie faite par un vétérinaire ou par les symptômes présentés par l'animal mordeur.

Un certificat signé par un vétérinaire est toujours réclamé aux personnes qui se présentent pour être traitées, et l'on peut dire que la certitude de la rage chez l'animal mordeur est presque aussi absolue pour les cas qui composent le tableau B que pour ceux du tableau A.

3e Catégorie (Tableau C) : Personnes mordues par des animaux suspects de rage.

Un grand nombre des personnes comptées dans le tableau C ont été mordues par des animaux réellement enragés, cela ressort évidemment des détails donnés par les mordus ; mais, comme l'examen de l'aminal n'a pas été fait par une personne compétente, elles sont maintenues au tableau C. D'ailleurs, 2 cas de mort par rage figurent dans ce tableau.

Parmi les personnes traitées et qui ont succombé, plusieurs sont mortes dans les jours qui ont immédiatement suivi le traitement. Elles devraient être retranchées de la statistique. Il est évident que l'effet des inoculations préventives n'est pas instantané ; qu'il faut, pour que l'immunité soit acquise, qu'un certain temps soit écoulé, tout comme dans le cas de la vaccination Jennérienne et dans celui des inoculations préventives contre le charbon.

L'incubation de la rage étant de 15 jours environ chez le chien quand on pratique l'inoculation intracrânienne, il serait de toute justice de ne pas compter, pour l'évaluation de la mortalité, tous les cas où la rage a éclaté dans les 15 jours qui ont suivi le traitement. Toutefois, ces cas figurent dans la statistique et sont comptés pour le calcul de la mortalité.

STATISTIQUE GÉNÉRALE

PERSONNES (FRANÇAISES ET ÉTRANGÈRES) MORDUES ET TRAITÉES.

Nombre des personnes mordues et traitées. .	2,682
Morts.	31
Proportion.	1,15 %

TABLEAUX A et B.

1° Personnes mordues par des animaux dont la rage a été reconnue expérimentalement ou par des observations vétérinaires.

Personnes mordues.	2,164
Morts	29
Proportion.	1,34 %

TABLEAU A.

Personnes mordues par des animaux dont la rage a été reconnue par le résultat de l'inoculation du bulbe ou par le développement de la rage chez des personnes ou des animaux mordus en même temps.

Personnes mordues.	233
Morts	4
Proportion.	1,71 %

TABLEAU B.

Personnes mordues par des animaux dont la rage a été reconnue à l'autopsie faite par un vétérinaire ou par les symptômes présentés par l'animal.

Personnes mordues.	1,931
Morts.	25
Proportion	1,28 %

Observation. — Dans le tableau A figure *Moermann* qui est venu se faire traiter 43 jours après la morsure, alors qu'une autre personne mordue en même temps que lui était déjà morte. Moermann a été pris de rage 14 jours seulement après la fin du traitement. Il serait donc légitime de ne pas le compter dans le tableau A, ce qui réduirait la mortalité de 1,71 % à 1,28 % qui est le chiffre de la mortalité pour le tableau B. Cela prouve que les personnes qui composent le tableau B ont bien été mordues par des animaux réellement enragés, et cela confirme les certificats de MM. les vétérinaires.

TABLEAU C.

2° Personnes mordues par des animaux suspects de rage.

Personnes mordues et traitées.	518
Morts.	2
Proportion	0,38 %

STATISTIQUE FRANÇAISE ET ALGÉRIENNE.

Personnes mordues et traitées. . . .	1,929
Morts.	18
Proportion.	0,93 %

TABLEAUX A et B.

Personnes mordues par des animaux dont la rage a été reconnue expérimentalement ou par des observations vétérinaires.

Personnes mordues.	1,538
Morts.	16
Proportion.	1,04 %

TABLEAU A.

Personnes mordues par des animaux dont la rage a été reconnue par le résultat de l'inoculation du bulbe ou par le développement de la rage chez des personnes ou des animaux mordus en même temps.

Personnes mordues .	144
Morts.	3
Proportion.	2,08 %

TABLEAU B.

Personnes mordues par des animaux dont la rage a été reconnue à l'autopsie faite par un vétérinaire ou par les symptômes présentés par l'animal.

Personnes mordues .	1,394
Morts	13
Proportion.	0,93 %

Observation. — En retranchant Moermann du tableau A pour les raisons données ci-dessus, la mortalité pour le tableau A deviendrait 1,39 %.

TABLEAU C.

Personnes mordues par des animaux suspects de rage.

Personnes mordues et traitées.	391
Morts.	2
Proportion.	0,51 %

NOMS ET OBSERVATIONS RÉSUMÉES DES PERSONNES FRANÇAISES ET ALGÉRIENNES AYANT SUCCOMBÉ A LA RAGE APRÈS LE TRAITEMENT

Pelletier (Louise), 10 ans, mordue le 3 octobre 1885 par un chien, morsures étendues et profondes à la tête et à l'aisselle, mise en traitement le 9 novembre, 37 jours après les morsures. Prise de rage le 27 novembre, 11 jours après la fin du traitement. Morte le 3 décembre.

Videau (Mathieu), 3 ans, mordu le 24 février 1886 à l'arcade sourcilière droite, par un chien, cautérisé à l'ammoniaque et au nitrate d'argent, traitement du 27 février au 7 mars. Pris de rage le 20 septembre, 200 jours après le traitement.

Lagut (Elvina), 11 ans, mordue le 18 mai à la lèvre inferieure par un chien. Pas de cautérisation. Traitée du 24 mai au 2 juin. Prise de rage 11 jours après la fin du traitement.

Bouvier (Marius), 30 ans, mordu le 30 avril à la main gauche par un chat, pas de cautérisation, traité du 4 mai au 13 mai. Pris de rage le 20 juillet, 37 jours après la fin du traitement.

Clédière (Emile), 31 mois, mordu le 17 juin à la main droite par un chien, 4 morsures, pas de cautérisation, traité du 21 juin au 30 juin. Pris de rage le 14 août, 44 jours après le traitement.

Peytel (Henry), 6 ans, mordu le 28 juin par un chien, à la face, 3 morsures, à la main droite, 2 morsures, traité du 30 juin au 9 juillet. Pris de rage le 4 juillet, 2 jours après la fin du traitement.

Leduc (Zélie), 70 ans, mordue par un chien le 14 juillet à la main gauche et à la main droite, 6 morsures, pas de cautérisation, traitée du 18 juillet au 25 juillet. Prise de rage le 8 septembre, 45 jours après la fin du traitement.

Magneron (Norbert), 18 ans, mordu le 25 juillet par un chien à la main droite, 5 morsures, sur le dos de la main gauche, une dizaine de morsures. Cautérisé avec un acide 3 jours après. Traité du 1er août au 7 août. Pris de rage le 13 octobre, 67 jours après la fin du traitement.

Astier (Justin), 2 ans, mordu le 4 août par un chien à la figure, six morsures sur les joues, une seule morsure a été cautérisée au nitrate d'argent une heure après. Traité du 5 août au 21 août. Pris de rage le 13 septembre, 23 jours après la fin du traitement.

Moulis (André), 6 ans, mordu par un chien le 31 juillet, 3 morsures à l'avant-bras droit, avec perte de substance considérable, cautérisé au fer rouge, chez un forgeron, une demi-heure après. Traité du 6 août au 12 août. Pris de rage le 8 septembre, 27 jours après la fin du traitement.

Moermann (Alfred), 39 ans, mordu le 28 juin par un chien, à la main droite, 4 morsures et à la jambe, 2 morsures. Moermann est venu se faire

traiter le 11 août, 43 jours après la morsure. Traité du 11 août au 21 août. Pris de rage le 3 septembre, 13 jours après la fin du traitement.

Clerjot (Eugène), 27 ans, mordu le 7 août, par son chien, à l'avant-bras droit nu, 3 morsures profondes. Lavé simplement à l'arnica. Traité du 11 août au 23 août. Pris de rage le 15 octobre, 52 jours après le traitement.

Jansen (Louis-Victor), 47 ans, mordu par un chien, le 18 août, à la jambe gauche; 24 marques de dents; main droite, plusieurs morsures dont une grave. Lavé à l'eau-de-vie. Traité du 21 août au 3 septembre. Pris de rage le 28 décembre, 112 jours après le traitement.

Grand (Louis), 41 ans, mordu le 5 septembre à la main droite, une morsure. Aucune cautérisation, traité du 14 septembre au 28 septembre. Pris de rage le 8 octobre, 18 jours après le traitement.

Sodini (Bernard), 46 ans, mordu le 12 octobre par un chien, à la jambe droite, 3 morsures profondes, pantalon déchiré; traité du 21 octobre au 31 octobre. Pris de rage le 19 novembre, 19 jours après le traitement (douleurs dans la morsure, dès le 7 novembre).

Létang (Étienne), 59 ans, mordu le 3 novembre par un chien, au pied gauche, entre le 4e et le 5e doigt; morsure ayant donné beaucoup de sang; le pied était recouvert d'un chausson qui a été lacéré. Pas de cautérisation. Traité du 9 au 19 novembre. Pris de rage 15 jours après le traitement.

Née (Léopold), 42 ans, mordu le 12 novembre par son chien. 5 morsures au mollet, pantalon complètement déchiré. Lavé à l'alcool camphré six heures après. Traité du 17 novembre au 26 novembre. Pris de rage le 13 décembre, 16 jours après le traitement.

Gérard (Amédée), 28 ans, mordu le 1er décembre par un chien, à la main gauche, six morsures. Lavé à l'alcool camphré. Traité du 3 décembre au 13 décembre. Pris de rage le 31 décembre, 17 jours après le traitement.

Goriot (Paul), venu trois semaines après la morsure, et tombé malade 14 jours après le traitement, figurera dans la statistique de 1887.

STATISTIQUE DES PERSONNES ÉTRANGÈRES.

Personnes mordues et traitées. . . .	753
Morts.	13
Mortalité.	1,72 %

TABLEAUX A et B.

Personnes mordues par des animaux dont la rage a été reconnue expérimentalement ou par des observations vétérinaires.

Personnes mordues	626
Morts	12
Mortalité	1,92 %

TABLEAU A.

Personnes mordues par des animaux dont la rage a été reconnue par le résultat de l'inoculation du bulbe ou par le développement de la rage chez des personnes ou des animaux mordus en même temps.

Personnes mordues	89
Morts	1
Proportion	1,12 %

TABLEAU B.

Personnes mordues par des animaux dont la rage a été reconnue par l'autopsie faite par un vétérinaire ou des symptômes présentés par l'animal mordeur.

Personnes mordues	537
Morts	11
Proportion	2,04 %

TABLEAU C.

Personnes mordues par des animaux suspects de rage.

Personnes mordues	127
Morts	1
Proportion	0,79

NOM DES PERSONNES ÉTRANGÈRES MORTES DE LA RAGE APRÈS LE TRAITEMENT

Observations résumées.

Ivanowa (femme russe, 60 ans). Mordue, le 21 mars, au front et aux mains (blessures multiples sur les mains), par un chien; plaies cautérisées par un agent chimique (?), on ne sait à quel moment. Mise en traitement le 5 avril, c'est-à-dire 15 jours après. Traitée du 5 avril au 20 avril. Premier symptômes de rage le 20 avril. Morte le 20 avril.

Gagou (Roumain, 40 ans). Mordu le 11 mai au sourcil gauche, par un chien, cautérisé 12 heures et demie après à l'acide phénique. Mis en traitement le 25 mai, c'est-à-dire 14 jours après la morsure. Traité du 25 mai au 4 juin. Premiers symptômes rabiques le 4 juin au soir. Mort le 6 juin. 5 autres personnes mordues en même temps et traitées sont en bonne santé.

Zotoff (Russe, 8 ans). Mordu le 16 mai à la lèvre supérieure par un chien (2 dents ont été enlevées), et à la joue droite. Cautérisé 2 heures après au

thermo-cautère. Mis en traitement le 25 mai, c'est-à-dire 10 jours après la morsure. Traité du 25 mai au 1er juin. Pris de la rage le 21 juin, 20 jours après la fin du traitement.

Mjasnikoff (Russe, 8 ans). Mordu en même temps que le précédent à la joue droite et au bras droit, cautérisé au thermo-cautère 2 heures après. Mis en traitement du 26 mai au 1er juin. Pris de rage le 26 juin, 25 jours après le traitement. (En même temps que ces deux enfants, 5 autres enfants mordus par le même chien ont été traités et vont bien.)

Ghitza (Roumain, 7 ans). Mordu le 10 juin au bras droit de chaque côté du biceps, 2 morsures profondes, et à l'épaule droite, une morsure plus légère ; cautérisé au fer rouge 6 heures après. Mis en traitement le 25 juin, 15 jours après la morsure. Traité du 25 juin au 4 juillet. Pris de rage le 16 juillet, 12 jours après le traitement. Mort le 19 juillet.

Leendet (Hollandais, 13 ans). Mordu sur le dos de la main droite par un chat, cautérisé par un médecin : on ne peut avoir d'autres détails. Mis en traitement du 25 juin au 29 juin. Pris de rage le 5 août, 40 jours après la fin du traitement.

Nikiforoff (Russe, 17 ans). Mordu le 5 juin au pouce droit par un chien reconnu enragé. Mis en traitement le 5 juillet, un mois après la morsure, traité du 5 au 12 juillet. Pris de rage le 2 août, 21 jours après le traitement. Mort le 5 août.

Guardia Ribès (Espagnol de Reuss, 14 ans). Mordu le 3 juillet à la main droite par un chien, 2 morsures. Les plaies sont sucées, lavées avec du rhum. Mis en traitement le 9 juillet, traité du 9 au 17 juillet. Pris de rage le 15 août, 17 jours après le traitement.

Pita (Espagnole, 70 ans). Mordu le 15 juillet, par un chien, à la main gauche, 2 morsures. Aucun traitement. Mise en traitement le 28 juillet, traitée du 28 juillet au 4 août. Prise de rage le 12 août, 8 jours après la fin du traitement.

Requejo (Espagnol, 30 ans). Mordu le 17 juillet par son chien à la main gauche et avant-bras droit, plusieurs fortes morsures. Mis en traitement le 20 août, 34 jours après la morsure, traité du 20 au 28 août. Pris de rage le 4 septembre, 7 jours après la fin du traitement.

Bergui Italien, 10 ans). Mordu le 23 juin, main droite et main gauche, par un chien, cautérisé une heure après au fer rouge, dans une morsure, et au nitrate d'argent pour les autres, mis en traitement le 28 juin jusqu'au 8 juillet. Pris de rage le 12 septembre, 66 jours après la morsure.

Collinge (Anglais, 9 ans), mordu le 8 juillet par un chien, à la lèvre supérieure et à la lèvre inférieure, sur la muqueuse, 2 fortes morsures. Cautérisé au nitrate d'argent 3 heures après. Traité du 17 juillet au 26 juillet. Pris de la rage le 16 août, 21 jours après le traitement.

Smith dit Goffi (Anglais, 36 ans). Mordu le 4 septembre par un chat, à la main gauche, 5 morsures. Plaie lavée, puis cautérisée au phénol 10 minutes après, les blessures ont été excisées plusieurs heures après. Traité du 5 septembre au 30 septembre avec des pauses dans le traitement. Pris de rage.

MORSURES A LA FACE A LA TÊTE :

Sur les 2,682 personnes françaises et étrangères mordues et traitées, 214 étaient mordues à la face ou à la tête.

Personnes mordues et traitées . . .	214
Morts.	10
Mortalité	4,66 %

1° Personnes mordues par des animaux dont la rage a été reconnue expérimentalement ou par observation vétérinaire (Tabl A et B).

Personnes mordues. .	186
Morts	9
Mortalité	4,83 %

2° Personnes mordues par des animaux suspects de rage (Tabl. C).

Personnes mordues.	28
Morts	1
Mortalité.	3,57 %

Observation. — Aux personnes mordues gravement à la face ou à la tête, on applique, depuis quelques mois, un traitement plus énergique (dit intensif) qui consiste dans la répétition du traitement et aussi dans l'emploi de moelles plus virulentes pour terminer. Le tableau ci-dessous donne la comparaison des résultats du traitement simple et du traitement dit intensif pour les morsures de la face et de la tête.

Morsures à la face ou à la tête :

Comparaison du traitement simple et du traitement intensif sur les personnes mordues par des animaux dont la rage a été reconnue expérimentalement ou par des observations vétérinaires, tableaux A et B.

Traitement simple :	Personnes mordues. . . .	136
	Morts	9
	Mortalité.	6,61
Traitement intensif :	Personnes mordues	50
	Morts	0
	Mortalité.	0

Les morsures aux mains donnent une mortalité de 1,22 %.

Les morsures aux membres et au tronc donnent une mortalité de 0,66 %.

Ce taux de la mortalité, pour les morsures aux mains, aux membres et au tronc, a été calculé sur les tableaux A et B qui comprennent les cas où la rage de l'animal mordeur a été constatée.

A propos des morsures aux membres, on a constaté 640 fois la déchirure des habits; dans beaucoup d'autres cas, la dent de l'animal avait traversé les vêtements sans produire de déchirure, mais en faisant cependant des plaies sanglantes.

STATISTIQUE COMPARÉE DU TRAITEMENT SIMPLE ET DU TRAITEMENT INTENSIF

Traitement simple.

TABLEAUX A ET B.

Personnes mordues par des animaux dont la rage a été constatée par le résultat de l'inoculation expérimentale du bulbe ou par des observations vétérinaires.

Personnes mordues.	1,649
Morts.	24
Mortalité	1,45 %

TABLEAU C.

Personnes mordues par des animaux suspects de rage.

Personnes mordues	409
Morts	1
Mortalité	0,24 %

Traitement intensif.

TABLEAUX A ET B.

Personnes mordues par des animaux dont la rage a été constatée par le résultat de l'inoculation expérimentale du bulbe ou par observations vétérinaires.

Personnes mordues	515
Morts.	5
Mortalité.	0,97 %

TABLEAU C.

Personnes mordues par des animaux suspects de rage.

Personnes mordues.	109
Morts	1
Mortalité	0,91 %

STATISTIQUE DES CAUTÉRISATIONS

Sur les 2,682 personnes traitées à l'Institut Pasteur, la cautérisation avait été pratiquée 1,215 fois.

Le rapport des cautérisés aux mordus est de 49 %.

Les cautérisations sont dites efficaces quand elles ont été pratiquées au fer rouge, à l'acide azotique, à l'acide phénique concentré, au nitrate acide de mercure, au chlorure de zinc, au beurre d'antimoine moins de une heure après la morsure.

Elles sont dites inefficaces quand elles sont pratiquées plus d'une heure après la morsure. L'alcool, le nitrate d'argent, l'alcali, l'eau phéniquée à 2 %, sont comptées comme inefficaces quel que soit le moment de leur emploi.

Personnes non cautérisées.	1,467
Morts.	12
Mortalité.	0,81 %
Personnes cautérisées. . .	1,215
Morts.	19
Mortalité. . . . . , .	1,56 %

La mortalité, plus grande chez les personnes cautérisées, s'explique, d'abord, par l'inutilité de la cautérisation appliquée quelquefois très longtemps après la morsure, et aussi parce que les mordus légèrement ne se font guère cautériser. Ce sont surtout ceux qui ont de fortes plaies qui ont recours à la cautérisation.

Ainsi, dans 122 cas, la cautérisation au fer rouge a été faite moins d'une heure après la morsure, et on aurait pu la croire efficace. Sur ces 122 cas, il y a trois morts. Il est vrai

que, dans ces 3 cas, il s'agissait de morsures très fortes, 2 fois de morsures à la face extrêmement graves. Dans 299 cas, les cautérisations au fer rouge ont été faites plus d'une heure après la morsure, et la mort est survenue 2 fois.

Les agents chimiques ont été employés 794 fois. Dans 107 cas, ils ont été appliqués peu de temps après la morsure, dans 687 cas, la cautérisation a été faite d'une façon tout à fait inefficace.

Sur les 794 cas de cautérisations par agents chimiques, on compte 14 morts. Soit 1,76 %.

STATISTIQUE DES MORSURES DE LOUPS ENRAGÉS :

Personnes mordues et traitées.	48
Morts.	7
Mortalité.	14 %

Une des personnes traitées est morte de rage pendant le traitement, deux autres sont mortes de rage huit et douze jours après. Elles figurent dans le compte de la mortalité.

PERSONNES TRAITÉES MORTES DE MALADIES DIVERSES :

FRANCAIS

Christin, méningite. (Certificat du Dr Genoud.)
Duresset, affection pulmonaire. (Certificat du Dr Yott.)
Réveillac, affection inconnue.
Rouyer, urémie. (Rapport du Dr Brouardel.)

ÉTRANGERS

Wilde Arthur, affection pulmonaire. (Certificat du Dr Poote.)

Personnes mortes de rage dans le cours du traitement :

Magri, Italien.
Pezzolo, id.

SUR L'ATTÉNUATION DES BACTÉRIDIES CHARBONNEUSES

DANS LE SANG DES MOUTONS RÉFRACTAIRES

PAR M. ÉLIE METSCHNIKOFF

Directeur de l'Institut bactériologique d'Odessa.

Des recherches plusieurs fois répétées m'ont démontré que, en inoculant du virus charbonneux aux animaux réfractaires ou des bactéridies atténuées par la méthode de M. Pasteur aux animaux non réfractaires, les microbes introduits deviennent la proie de leucocytes, qui les englobent et les tuent, en les traitant de la même manière que les amibes qui se nourrissent d'oscillaires ou d'autres algues. En colorant avec une solution aqueuse de vésuvine des préparations fraîches de l'exsudat formé autour des bactéridies introduites, on peut facilement constater que les leucocytes entourent par leur protoplasma des bactéridies vivantes, et qu'au bout d'un certain temps les microbes englobés présentent des signes de mort, en prenant la couleur brune de la vésuvine, qui ne colore que les bacilles morts.

La constance des faits signalés est tellement générale, que la réaction leucocytaire me guidait toujours comme pronostic de l'effet des bactéridies inoculées sur l'organisme. En retrouvant tous ou la plupart des microbes dans l'intérieur des leucocytes, le lendemain de l'opération, j'en pouvais prédire l'issue heureuse pour l'animal, tandis qu'en apercevant un grand nombre de bactéridies libres, à côté des leucocytes dépourvus de bacilles, je pouvais être sûr de l'effet mortel de l'inoculation.

Après avoir acquis des preuves satisfaisantes du rôle prophylactique très important des leucocytes, je me posai la question de savoir si les bactéridies étaient en état de se développer dans le sang des animaux réfractaires, hors de l'organisme. Afin d'obtenir des résultats sur ce sujet, je recueillais le sang de différents animaux dans des pipettes capillaires, bouchées de ouate, et l'ensemençais ensuite par des spores des bacilles charbonneux ou par des bactéridies à l'état végétatif. Au bout d'un certain temps (24-48 heures), je remarquai dans tous les cas sans exception une végétation abondante de bactéridies, qui apparaissaient tantôt sous la forme de bâtonnets plus ou moins allongés,

tantôt (dans la grande majorité des cas) sous la forme de filaments très longs et plusieurs fois enroulés. Le sang ensemencé provenait pourtant d'animaux qui se comportaient tout à fait différemment envers les bactéridies. C'était d'une part du sang d'animaux normaux, cobayes, lapins; de l'autre celui de moutons [1] rendus réfractaires à l'aide des inoculations préventives par la méthode de MM. Pasteur, Chamberland et Roux; enfin le sang d'une brebis non vaccinée et d'un chien réfractaire naturellement au charbon. Malgré cette diversité d'origine, tous ces sangs ont donné de très belles cultures de la bactéridie. En les maintenant à la température de 16°-18° *c.*, les spores n'apparaissaient que rarement, tandis que, dans l'étuve d'Arsonval à 36°, les bactéridies produisaient toujours des spores en abondance.

Toutes les inoculations avec les bacilles contenant des spores, que ces cultures provinssent du sang des lapins et des cobayes ou des moutons réfractaires, donnaient sûrement la mort aux lapins. Il en était autrement pour les inoculations des bactéridies dépourvues de spores. Quand la culture était faite dans du sang de lapins ou de cobayes, son inoculation sous la peau des lapins les tuait avec tous les signes de l'affection charbonneuse [2]. Mais avec le sang des deux moutons rendus réfractaires par vaccination, il en a été autrement. Bien que les bacilles s'y soient très bien développés, ils se sont montrés atténués dans un degré considérable. Ainsi sur dix lapins encore jeunes, pour la plupart de taille au-dessous de la moyenne, neuf [3] se sont montrés indemnes contre des doses considérables (de un demi à un centimètre cube) de cultures de 48 heures. Un seul a succombé après 55 heures [4] avec des bactéridies dans son sang et tous ses organes, comme dans tous les cas de charbon chez les animaux de la même espèce.

Pour l'expérience de contrôle je me suis servi du sang de la brebis non soumise au traitement préventif. Deux lapins, inoculés avec des bacilles cultivés pendant 48 heures dans le sang de cette brebis, sont morts du charbon à la façon ordinaire. Cependant cette brebis, inoculée avec une forte dose de virus provenant

1. Je dois ces animaux à l'obligeance de MM. Cienkowski et Skadowski.
2. Il faut pour cela inoculer des cultures jeunes, âgées, par exemple, de deux jours. Les cultures vieilles de six jours ne sont plus en état de donner la mort aux lapins.
3. Pour deux des lapins, la semence de la culture dans du sang de mouton vacciné provenait d'une culture sur la gélatine, pour quatre autres, des pores, pour les quatre derniers, du contenu de la rate d'un lapin charbonneux. C'est à ce dernier groupe qu'appartient le seul lapin qui n'ait pas supporté l'inoculation des bacilles atténués.
4. Les souris ne sont pas réfractaires contre les cultures atténuées dans le sang des moutons vaccinés.

d'un lapin charbonneux, a eu un abcès au point d'inoculation, mais n'est pas morte. Ceci montre que pour atténuer les cultures bactéridiennes, il faut du sang de mouton *complètement* réfractaire.

Mes recherches sur les bacilles cultivés dans le sang d'un chien naturellement indemne contre le charbon ont prouvé que, dans ce cas, il n'existe point d'atténuation. Ainsi trois lapins inoculés à deux reprises par de pareilles cultures sont morts après une incubation de 28, 36 et 50 heures.

Quoique ces faits mettent hors de doute l'atténuation des bactéridies cultivées dans du sang de moutons réfractaires, il m'est néanmoins impossible de donner pour le moment une explication suffisante de ce phénomène. En observant les cultures sous le microscope, j'ai été frappé de la quantité considérable de leucocytes qui s'amassaient autour des filaments charbonneux et les entouraient parfois de manière à rendre les filaments à peine visibles. Plusieurs bacilles isolés étaient complètement englobés par les leucocytes, dans l'intérieur desquels les bactéridies périssaient, comme on pouvait le constater à l'aide de la coloration par la vésuvine. Il est évident que la température basse, à laquelle étaient soumis les leucocytes, ne les privait pas de leur faculté bacillophage. Peut-être même les aidait-elle sous ce rapport; c'est ainsi que j'ai vu les leucocytes de grenouilles englober beaucoup mieux les bactéridies par des températures basses que par la température de 35°. D'un autre côté, je dois remarquer que les leucocytes du sang de chien dans les cultures, au lieu de se ramasser autour des filaments charbonneux, se montraient complètement détruits et transformés en une masse désorganisée, et que ceux de lapins, quoique vivants dans les cultures de deux jours, étaient aussi peu aptes à englober les bactéridies que dans l'organisme de la même espèce. Je suis loin d'admettre les observations mentionnées comme une preuve certaine de la faculté atténuatrice des leucocytes de moutons réfractaires sur les bactéridies dans les cultures. Mais si, pour expliquer le fait de l'atténuation dans ce cas, il fallait recourir à l'intermédiaire de certains éléments cellulaires, je suspecterais plutôt l'influence des leucocytes ou de leur secrétions, comme d'un genre de cellules dont le rôle bactéricide est déjà prouvé.

Dans la suite de mes études deux questions doivent être placées au premier rang, savoir : 1° l'explication de la faculté atténuatrice du sang des moutons réfractaires et 2° les recherches sur le pouvoir vaccinal des cultures atténuées.

REVUES ET ANALYSES

Sur le sort des microorganismes injectés dans le sang des animaux a sang chaud, par M. Wyssokowitsch (*R. Koch's u. Pflügge's Zeitschrift f. Hygiene* 1886. Bd I. Heft, I. p. 45).

« Que deviennent les microbes introduits dans le torrent circulatoire chez un animal à sang chaud? C'est là un problème encore très peu élucidé. On sait seulement, en général, que des microbes *non pathogènes*, après leur pénétration dans le corps, y disparaissent au bout d'un certain temps : mais on ne connaît rien de certain sur les voies et moyens par lesquels le corps se débarrasse de ces bactéries. Il y aurait cependant intérêt à être éclairé sur ce point; car il est probable que ce sont les mêmes moyens qui interviennent dans la lutte que l'économie a à livrer contre les microbes *pathogènes*, lutte qui se termine par la victoire ou par la défaite de l'organisme envahi. »

L'auteur s'est appliqué à rechercher quelles sont les espèces bactériennes qui, injectées dans le torrent sanguin chez certains animaux, y disparaissent, et au bout de combien de temps cette disparition a lieu. Y a-t-il élimination de ces microbes par certains émonctoires, par les reins et l'intestin notamment? Ou bien se détruisent-ils dans le sang lui-même, ou dans certains organes où ils s'accumulent?

Les expériences portèrent sur des chiens, des lapins et des cobayes, à qui on injecta dans le sang, par la veine crurale, jugulaire, ou auriculaire, des cultures pures de microbes, diluées avec de l'eau salée pure. Les dilutions les plus étendues renfermaient encore, par centimètre cube, 20 à 40 millions de microbes. A divers intervalles après l'injection, des échantillons de sang étaient prélevés avec pureté sur l'animal, semés dans du bouillon additionné de gélatine ou d'agar-agar, et cultivés sur plaques, pour la détermination et la numération du nombre de germes qu'ils pouvaient contenir. Une plaque n'était considérée comme stérile que quand sept jours au moins s'étaient écoulés avant tout développement de colonies.

Les microorganismes employés furent très nombreux ; quelques spores de champignons, de l'aspergillus fumigatus et du penicillium glaucum ; des microbes non pathogènes (saprophytes) : le bacillus subtilis, le ferment lactique, la spirille de Finkler et Prior, la spirille tyrogène; des microbes, pathogènes pour l'homme et d'autres animaux, mais inoffensifs pour les animaux en expérience : le micrococus tetragenus, le bacille de la fièvre typhoïde, la spirille du choléra, le streptococcus pyogenes ; des microbes pathogènes pour les animaux en expérience : le staphylococcus aureus, le bacillus anthracis; enfin des microbes non pathogènes pour les animaux

quand ils sont introduits dans le sang en petite quantité, mais qui le deviennent quand l'introduction se fait par doses massives : tels, le bacillus indicus ruber, le bacillus crassus sputigenus, etc.

En consultant les résultats des expériences, consignés sous forme de tableaux dans le mémoire, on constate que les microbes introduits dans le sang des animaux y disparaissent complètement ou en très grande partie peu de temps l'après l'injection. Les spores de l'aspergillus disparaissent plus rapidement que celles du penicillium ; celles-ci, quoique introduites en un nombre colossal, ont disparu au bout de quelques heures. Les microbes non pathogènes, même si on les injecte en quantités énormes, disparaissent également après quelques heures. Les microbes qui sont pathogènes pour les animaux à qui on les injecte (bacillus anthracis, staphylococcus), s'ils sont introduits à doses modérées, se raréfient d'abord dans le sang, au point d'y disparaître au bout de quelques heures ; puis ils y reparaissent, et leur nombre augmente graduellement jusqu'au moment de la mort. Si les doses injectées sont plus considérables, la diminution progressive des microbes dans le sang est moins accusée et moins rapide, et l'augmentation consécutive se fait plus vite.

Comment, dans ces cas, la libération du sang s'effectue-t-elle? On pourrait croire à l'élimination par certains émonctoires, par les reins notamment, qui, dans la pensée de certains médecins, de Cohnheim notamment, ont pour rôle d'évacuer, par une sorte de sécrétion physiologique, non seulement les poisons solubles introduits dans l'économie, mais encore les particules solides et les microbes. Les expériences de M. Wyssokowitsch ne s'accordent pas avec ses vues ; dans la plupart de ces expériences, quels que fussent les microbes injectés, la culture était impuissante à déceler la présence de ces microbes dans l'urine des animaux, qu'elle ait été recueillie pendant la vie ou après la mort. Exceptionnellement, l'urine des animaux rendus charbonneux contenait des bacilles ; mais, dans ces cas, le rein présentait des lésoins hémorragiques. Il en fut de même pour les animaux à qui on avait injecté le streptococcus pyogenes ou le staphylococcus aureus ; quand ces organismes se retrouvaient exceptionnellement dans l'urine, les reins montraient des infarctus ou des foyers nécrosiques. D'où cette conclusion « qu'une élimination physiologique des microbes par les reins ne s'observe pas et que la présence des microbes pathogènes dans l'urine est toujours liée à des localisations morbides sur l'appareil uropoiétique ».

Tout aussi illusoire serait l'élimination des microbes par l'intestin ; il a été impossible à l'auteur de retrouver dans l'intestin aucun des microbes injectés dans le sang ; quand, par exception, le fait se présentait, il s'expliquait par la présence de plaques hémorragiques ou d'infarctus de la muqueuse intestinale : c'était une complication et non un mode tutélaire d'élimination.

Les microbes injectés dans le sang se détruiraient-ils dans le sang lui-même? On connaît à cet égard la théorie des « phagocytes » de M. Metschnikoff qui revendique pour les globules blancs du sang le rôle principal dans la lutte que soutient l'organisme contre les bactéries qui l'envahissent. Les expériences de M. Wyssokowitsch ne sont guère favorables à cette théorie :

jamais il n'a pu constater dans l'intérieur des leucocytes la présence des bactéries injectées dans le sang ni par conséquent prendre sur le fait leur prétendue aptitude bactériophage.

Il fallait, en dernier lieu, rechercher si les microbes, en disparaissant du sang, ne s'accumuleraient pas dans certains organes, dans le foie, la rate, et la moelle des os notamment, ainsi que cela s'observe pour les particules solides très ténues introduites dans la circulation. C'est ce qui a été constaté en effet. Les bactéries non pathogènes pour les animaux en expérience (micrococus tetragenus, bacille d'Eberth, spirille du choléra, etc.) se montrent en nombre très grand dans le foie, la rate, la moelle des os, alors que le sang n'en contient plus; pour les microbes pathogènes, cette accumulation serait moins accusée.

Les microbes ainsi déposés dans les organes sont rapidement détruits, surtout les saprophytes; 24 heures après l'injection dans le sang de quantités énormes de bacilles du foin, on n'en retrouve plus nulle part ; il en est de même du bacille lactique ; le micrococus tetragenus demande un temps un peu plus long (48 heures) pour disparaître totalement. Les microbes pathogènes, au contraire, loin de se détruire dans ces foyers de localisation, s'y multiplient et arrivent ensuite à nouveau à envahir le sang.

Les *spores* sont remarquables par la longue durée de leur résistance et de leur vie dans les organes où elles sont déposées: ainsi, des spores de penicillium furent retrouvées vivantes et susceptibles de développement dans la rate, le foie et la moelle osseuse, 7 jours après l'injection ; mais la plus longue durée de résistance fut observée pour les spores du bacille du foin; elles étaient encore vivantes et aptes à germer 12, 14, 62 et jusqu'à 78 jours après l'injection, sans que les animaux qui les hébergeaient dans leurs organes parussent malades. (On trouvera sans doute dans ces expériences un argument en faveur du *parasitisme latent* des microbes, invoqué par M. Verneuil.)

Quant au siège précis des microbes ainsi amassés dans le foie, la rate, etc., l'auteur a essayé de le déterminer par l'examen de coupes colorées de ces organes; il croit avoir constaté que les microbes s'accumulent surtout dans les capillaires, en partie dans l'intérieur même des cellules endothéliales qui en forment le revêtement. C'est à ces cellules endothéliales des capillaires que serait surtout dévolu le rôle de lutter contre les microbes non pathogènes et de les détruire.

STRAUS.

Étude sur certaines des conditions de l'infection, par M. Watson Cheyne (*The British med. Journ.* 1886, July 31, p. 197-207).

C'est une étude de l'influence exercée par la dose sur les effets des inoculations virulentes. Les premières recherches portèrent sur un bacille pyogène, le *proteus vulgaris* (Hauser). Une culture pure de cet organisme, injectée en quantité notable (1/10 de centim. cube) sous la peau d'un lapin ou d'un cobaye, entraîne la mort au bout de 24 à 36 heures; le sang et les organes ne contiennent que peu bacilles. Il est donc probable que la mort

rapide des animaux, à la suite de l'injection de doses massives de ce microbe, résulte de l'absorption d'une matière toxique sécrétée par lui. Si l'on injecte des doses moins fortes (1/40 de centim. cube), on provoque un abcès très étendu, auquel l'animal succombe généralement au bout de six à huit semaines; à doses plus faibles, l'abcès est moins étendu, et l'animal survit enfin; à dose plus petite encore, aucun effet n'est produit. Des numérations faites à l'aide des cultures en plaques ont montré que la dose totalement inoffensive est de 9,000,000 de bacilles et au-dessous; si l'on injecte une dose variant de 9,000,000 à 112,000,000, on provoque un abcès; à partir de la dose de 225,000,000, on provoque rapidement la mort.

L'injection, sous la peau de cobayes, d'un *seul bacille* du charbon, s'est montrée virulente; il est vrai qu'il s'agit là d'un animal extrêmement sensible à l'action du virus charbonneux.

De même *un seul* bacille de la septicémie de la souris, injecté sous la peau de cet animal, suffit à le tuer. Comme dans le cas précédent, la teneur du liquide injecté en bactéries a été mesurée à l'aide des cultures sur plaques.

Quelques unités du microbe du choléra des poules, injectées sous la peau d'un lapin, le font périr du choléra ; mais si l'on opère sur un animal plus réfractaire à cette maladie, sur le cobaye, il faut injecter au moins 300,000 microbes pour entraîner la mort; des doses moindres déterminent simplement une suppuration locale; si on injecte une quantité de microbes inférieure à 10,000, il ne se produit même pas d'effet local. On obtient des résultats analogues par l'injection du bacille de la septicémie du lapin, chez le cobaye; de même pour le staphylococcus pyogenes aureus, en injection sous-cutanée : une forte dose tue, une dose plus faible produit un abcès. Des constatations de même ordre ont été faites pour le micrococcus trouvé dans la salive par M. Pasteur et qui est pathogène pour le lapin, et pour le micrococcus tetragenus.

L'auteur rapproche ces faits des expériences de M. Chauveau qui établissent que des doses massives de virus charbonneux peuvent triompher de l'immunité des moutons algériens à l'égard du charbon; il rappelle les recherches de MM. Arloing, Cornevin et Thomas qui montrèrent que, pour le charbon bactéridien, l'inoculation sous-cutanée de petites doses de virus produit une maladie légère et qui confère l'immunité; de même, M. Pasteur a constaté que l'inoculation de très petites quantités de moelle rabique virulente ne communique pas la maladie. M. W. Cheyne résume son travail dans les propositions suivantes : 1° la dose pathogène d'un virus est en proportion inverse du degré de prédisposition de l'animal à la maladie en question; 2° quand il s agit d'animaux qui ne sont pas très prédisposés à une maladie, la gravité de la maladie est, dans une certaine mesure, en proportion directe avec la quantité de virus introduite ; 3° dans une certaine mesure, la durée de la période d'incubation est en raison inverse de la quantité de virus introduit; 4° dans certains cas, de faibles doses de virus protègent contre les effets fatals de doses ultérieures plus fortes. STRAUS.

Sceaux. — Imprimerie Charaire et fils.

1re ANNÉE. FÉVRIER 1887 No 2

ANNALES
DE
L'INSTITUT PASTEUR

SUR LA CULTURE DES MICROBES ANAÉROBIES

Par E. ROUX

Dans le nombre, si considérable, des travaux qui ont été publiés sur les organismes microscopiques, il en est peu qui se rapportent aux êtres anaérobies. Cependant, parmi la foule des microbes, beaucoup vivent sans oxygène libre. Beaucoup même ne peuvent se développer en présence de ce gaz. Les eaux, la terre, le tube intestinal des animaux, etc., contiennent des germes d'organismes anaérobies; quelques-uns d'entre eux peuvent pulluler dans les êtres vivants auxquels on les inocule, et donner lieu à des maladies spéciales.

L'attention a été appelée, pour la première fois, en 1861, sur ces êtres singuliers par le mémoire de M. Pasteur « Sur les animalcules infusoires vivant sans oxygène libre et déterminant des fermentations[1] ». Dans cette communication M. Pasteur fait connaître que la fermentation butyrique est causée par un organisme microscopique, et que cet organisme « vit sans oxygène libre ». Dans une note publiée quelque temps après, M. Pasteur, rapprochant cette propriété du vibrion butyrique de vivre sans air, de son pouvoir ferment, donne une théorie nouvelle de la fermentation qui peut se résumer en ces mots : « La fermentation est la vie sans air[2] ». M. Pasteur montre en effet, que, même pour les microbes ferments qui vivent à l'air, pour la levure de bière par exemple, le caractère ferment est d'autant

1. Comptes rendus, Acad. des sciences, t. LII, p. 344.
2. Comptes rendus, Acad. des sciences, t. LII, p. 1260 (1861).

plus prononcé que leur développement se fait plus à l'abri de l'oxygène libre.

C'est dans ces deux notes de l'année 1861 que M. Pasteur a établi la distinction des organismes microscopiques en aérobies et anaérobies et fondé la théorie de la fermentation corrélative de la vie sans air. Quel que soit l'avenir réservé à cette « vue nouvelle sur la nature des fermentations », on peut dire qu'elle est suggestive et féconde. A maintes reprises, M. Pasteur lui-même est revenu sur ce sujet : en 1863, il signalait la fermentation du tartrate de chaux causée par un vibrion anaérobie[1]. Dans la même année, il mettait en lumière le rôle des êtres anaérobies dans la putréfaction[2]. Depuis, dans son livre doctrinal sur « la bière », M. Pasteur a exposé complètement ses idées sur la fermentation et fortifié ses vues premières, en montrant que les moisissures, qui oxydent le sucre quand elles vivent à l'air, le transforment en alcool et acide carbonique quand on les fait vivre dans un milieu sucré privé d'oxygène. Vivant sans oxygène libre, elles prennent des formes particulières et deviennent ferments, établissant ainsi un lien entre les moisissures et les levures véritables.

Le premier exemple d'une maladie causée par un microbe anaérobie a été fourni par MM. Pasteur, Joubert et Chamberland[3]; ce microbe a été désigné par eux sous le nom de « vibrion septique ». Ils ont fait la culture de ce vibrion à l'abri de l'air. Ils ont montré qu'il donne des spores et qu'il se trouve quelque temps après la mort dans les vaisseaux des moutons et des bœufs qui ont succombé au charbon, expliquant ainsi les résultats contradictoires de beaucoup d'expériences anciennes sur la maladie charbonneuse.

MM. Arloing, Cornevin et Thomas ont montré, depuis, que la maladie du gros bétail connue sous le nom de « charbon symptomatique » ou charbon de Chabert, était causée par un

1. Comptes rendus, Acad. des sciences, t. LVI, p. 416 (1863).
2. Comptes rendus, Acad. des sciences, t. LVI, p. 1189 (1863).
3. Le même organisme a été étudié plus tard par MM. Koch et Gaffky, qui lui ont donné le nom de bacille de l'œdème malin. Nous ne saurions accepter cette dénomination qui, en français, prête à la confusion, puisqu'elle est quelquefois employée pour désigner d'autres affections, et nous conserverons à ce microbe le nom de vibrion septique, qui lui a été donné par ceux qui l'ont découvert.

microbe anaérobie dont ils ont fait une excellente étude [1].

On voit par ce qui précède quel intérêt s'attache à l'étude des microbes anaérobies : plusieurs sont pathogènes, tous sont ferments. Les difficultés particulières de la technique ont fait qu'il n'a pas été entrepris sur ces organismes autant de recherches que sur les autres microbes. Nous allons faire ici la description de quelques appareils qui peuvent être employés utilement dans l'étude des anaérobies.

I

Dans ses recherches sur les ferments anaérobies, M. Pasteur se contentait d'ensemencer l'organisme qu'il voulait étudier dans des liquides appropriés, préalablement stérilisés et privés d'air par un courant de gaz hydrogène ou d'acide carbonique. C'est ainsi qu'il a obtenu des cultures du vibrion butyrique et qu'il a pu préparer en grande quantité les produits de la fermentation causée par ce vibrion. Ce procédé est très commode pour ce genre de recherches, et il est facile à chacun d'imaginer un dispositif expérimental qui réalise les conditions les plus favorables pour le but particulier à atteindre.

Un petit appareil, très utile pour faire la culture des anaérobies dans un liquide, et employé déjà par MM. Pasteur, Joubert et Chamberland pour cultiver le vibrion septique, est le suivant. Il consiste (fig. 1) dans un tube à deux branches, T, auquel est soudé un tube de terre étranglé en A et pourvu d'un petit tampon de coton. Chacune des branches porte latéralement un petit tube effilé *d*. Le tube est ainsi stérilisé dans le four à flamber. Dans une des branches on fait entrer le liquide nutritif pur et préalablement ensemencé, en plongeant l'effilure ouverte dans le tube qui la contient et en aspirant par le tube A, puis on ferme l'effilure à la lampe, et on aspire de même dans la seconde branche le bouillon de culture non ensemencé. Le tube A est ensuite relié à une machine pneumatique à mercure et on fait le vide. Au moyen d'une petite flamme de gaz, appliquée avec précaution, on détermine l'ébullition, à basse température, du liquide dans les deux branches pour bien chasser tout l'air. Les bulles produites viennent crever sur la paroi du tube légè-

1. *Du charbon bactérien*, par MM. Arloing, Cornevin et Thomas. Paris, 1883.

rement chauffée dans sa partie supérieure : les projections d'une branche dans l'autre sont ainsi évitées. Avec un jet de gaz, on sépare le tube de la machine en fondant le verre en A, dans la partie étranglée. L'appareil est porté à l'étuve, le développement se fait dans la branche ensemencée, le liquide restant limpide dans l'autre branche, si on a bien opéré. Pour avoir une seconde culture, il suffit d'incliner le tube de façon qu'une trace de la culture passe dans la branche non ensemencée.

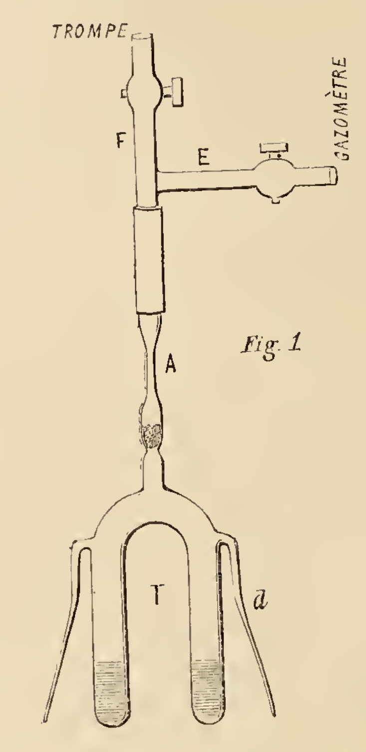


Fig. 1

En procédant comme nous venons de le dire, il est très facile d'obtenir des cultures du vibrion butyrique, du vibrion septique, du bacille du charbon symptomatique, dans le bouillon de veau ordinaire.

L'usage de la pompe à mercure, si souvent employée dans les laboratoires de physiologie, peut paraître une difficulté; il n'est pas indispensable, et tout appareil d'aspiration remplacera parfaitement la machine à mercure. La trompe à eau, peu coûteuse, facile à installer, convient très bien; toutefois, comme il n'est pas possible avec une trompe à eau de faire le vide aussi bien qu'avec la pompe à mercure, il faut remplir le tube d'un gaz inerte et le vider à plusieurs reprises. Le tube sera donc

rattaché par un caoutchouc épais à un tube en T qui communique par sa branche F avec la trompe, et par sa branche E, avec un gazomètre contenant de l'acide carbonique ou de l'hydrogène parfaitement privé d'air [1]. Les deux branches F et E portent chacune un robinet (fig. 1). Lorsque le vide est fait, on ferme le robinet F et on ouvre le robinet E : le gaz pénètre du gazomètre dans le tube ; le robinet E est alors fermé et la communication avec la trompe est rétablie en ouvrant le robinet F. Cette manœuvre répétée deux ou trois fois suffit à enlever complètement l'air de l'appareil. On peut vider le tube ou le laisser rempli du gaz privé d'oxygène.

Le même gazomètre peut être facilement relié à la pompe à mercure.

Les organismes anaérobies donnent lieu à un dégagement de gaz qu'il est parfois intéressant d'étudier. Il sera facile de retirer ce gaz de l'appareil que nous venons de décrire au moyen de la pompe ou de la trompe à mercure ; c'est là une opération familière aux chimistes.

Pour faire une prise du liquide contenu dans l'intérieur du tube sans introduire d'impureté dans la culture, il faut casser le tube effilé A au-dessus du coton, laisser rentrer l'air, et incliner le tube pour faire sortir un peu du liquide par l'effilure latérale préalablement ouverte et passée dans la flamme. L'introduction de l'air arrête la culture. Si on veut qu'elle continue, il faut ouvrir le tube de façon à ce qu'il se remplisse d'un gaz inerte. Pour cela, après avoir fait un trait à l'extrémité du tube A, on l'adapte à un tube de caoutchouc relié au gazomètre, on casse la pointe dans le tube de caoutchouc et le gaz remplit l'appareil.

II

La culture des microbes anaérobies dans les milieux liquides ne présente point de difficulté, soit avec les appareils que nous venons de décrire, soit avec d'autres que l'on peut facilement imaginer. La culture dans les milieux solides, si instructive,

1. Un gazomètre très simple consiste en deux flacons tubulés inférieurement et communiquant par un tube de caoutchouc, comme les flacons des appareils continus de M. Deville Ces flacons sont fermés par des bouchons de caoutchouc munis de robinets. L'un contient le gaz, l'autre de l'eau à laquelle on ajoute une solution d'hydrosulfite de chaux pour absorber les dernières traces d'oxygène.

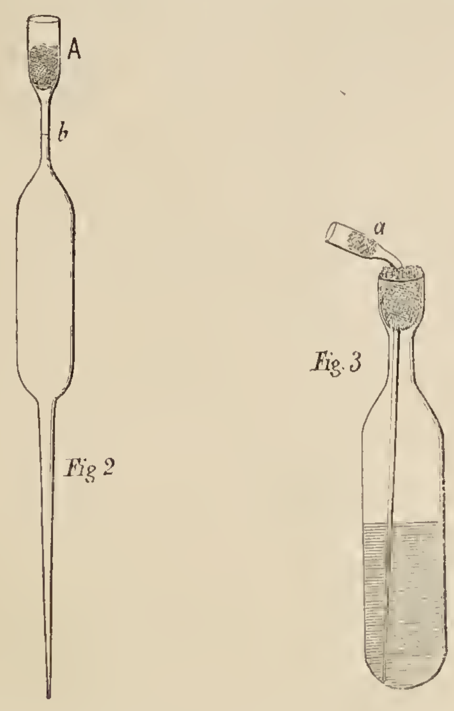
parce qu'elle nous montre la forme des colonies, et si utile, parce qu'elle permet une séparation des organismes divers, peut être réalisée avec des appareils aussi peu compliqués que ceux que nous venons de décrire.

Lorsque l'on ensemence par piqûre un tube de gélatine ou de gélose nutritive avec du vibrion septique recueilli sur un animal qui vient de mourir, le développement ne se fait pas, même dans les parties profondes. Cela tient à ce que l'air pénètre facilement toute l'épaisseur de la couche de gélatine ou de gélose, et s'oppose au développement du microbe anaérobie. Cela est si vrai que des microbes qui ne sauraient vivre sans air, comme le bacillus subtilis, par exemple, donnent une culture dans les parties profondes du tube de gélatine ensemencé par piqûre.

M. Hesse a pourtant réussi à obtenir un développement du vibrion septique, en faisant pénétrer jusque dans le fond du tube de gélatine un fragment de tissu d'un animal mort de septicémie. La gélatine engerme le morceau introduit, qui sera d'autant mieux protégé contre l'accès de l'air que la couche de gélatine sera plus épaisse au-dessus de lui. Il se fait une culture autour des fragments, avec liquéfaction de la gélatine et dégagement de gaz, qui creuse des vacuoles dans le milieu solide, mais la culture n'arrive jamais à un beau développement. M. Liborius (*Zeitschr. f. Hyg.*, 1886) a réussi à avoir des colonies séparées d'être anaérobies dans des milieux solides en faisant les ensemencements dans un tube analogue à celui de la figure 4, et rempli de gaz inerte.

Les procédés suivants donnent de bons résultats. On étire un tube de verre en lui donnant la forme figurée dans la figure 2, l'extrémité supérieure est fermée par un tampon de coton, et tout le tube est fortement chauffé dans la lampe à alcool. Pendant qu'il est encore chaud, on plonge son extrémité effilée dans un tube de gélatine que l'on vient de faire bouillir, on aspire en A, la gélatine bouillante monte dans le tube : quand elle est arrivée en *b*, on retire vivement le tube en l'inclinant de façon que la gélatine ne puisse sortir par l'orifice inférieur que l'on ferme aussitôt à la lampe. Le tube redressé est fermé par un trait de chalumeau dans sa partie étranglée un peu au dessus de la gélatine. Après qu'il sera refroidi, le tube pourra être ensemencé par piqûre à la manière ordinaire ; il suffit d'ouvrir l'extrémité supérieure effilée et de la refermer à la lampe, l'ensemencement ter-

miné. Dans ces petits tubes, qui sont très faciles à préparer, le gaz produit par la vie de l'organisme ne peut se dégager, et disloque la culture. Il faudra donc ouvrir d'abord le tube par le bout opposé à celui par lequel on a fait la semence, sans quoi une partie de la culture pourrait être projetée au dehors. Comme l'ébullition ne chasse pas complètement l'air dissous, il y a parfois de la lenteur dans le développement.



Le dispositif suivant (fig. 3) évite ces inconvénients. La gélatine nutritive est contenue dans un tube à essai, étiré à sa partie supérieure en un tube assez mince pour qu'il soit facilement fermé au chalumeau, et fermé par un tampon de coton. Lorsque la gélatine a été liquéfiée dans un bain d'eau chaude, on fait pénétrer par l'orifice supérieur un tube de petit calibre qui ne ferme pas complètement l'ouverture et qui amène un courant de gaz inerte privé d'air. Le tube adducteur du gaz a été soigneusement stérilisé et il porte un tampon de coton qui arrête les impuretés que pourrait entraîner le courant gazeux. L'appareil est ainsi promptement privé d'air. On soulève alors le tube adducteur au-dessus du niveau de la gélatine, qu'on rend solide en la refroidissant. Le courant de gaz continue d'empêcher l'introduction de l'air extérieur; en soulevant le coton qui ferme

l'orifice du tube T, on introduit un fil de platine chargé de la semence, on pratique la piqûre dans la gélatine. Le tube adducteur est alors soulevé jusque dans le haut du tube T, que l'on ferme à l'étranglement, avec le chalumeau. On évite ainsi complètement l'introduction de l'air.

Au lieu de chasser l'air par un gaz inerte, on peut faire le vide avec la trompe, comme nous l'avons décrit pour les cultures dans les milieux liquides. Pour cela, il est avantageux d'employer le tube (fig. 4). Il contient de la gélatine nutritive

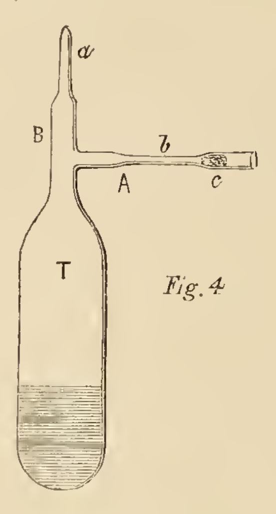


Fig. 4

stérilisée à la façon ordinaire. La tubulure A communique avec la machine à faire le vide, elle est étirée en *b* de façon à pouvoir être facilement fermée avec une flamme de gaz, et elle porte en *c* un tampon de coton. La tubulure B est fermée au chalumeau. La gélatine est fondue à une température aussi basse que possible; à deux ou trois reprises on rince l'appareil avec le gaz inerte du gazomètre, ainsi que nous l'avons expliqué plus haut. Les projections de la gélatine sont facilement évitées, soit en chauffant avec une légère flamme la paroi du tube dans la partie supérieure, soit en laissant rentrer le gaz inerte si l'ébullition devient tumultueuse : c'est là un jeu de robinets facile à comprendre. L'appareil étant privé d'air, on le laisse refroidir en le maintenant en communication avec le gazomètre. Lorsque la gélatine a fait prise, on soulève le flacon à eau du gazomètre de façon à produire une légère pression dans l'intérieur du tube. Avec un couteau à couper le verre, on fait un trait sur la portion effilée, *a*, et après

l'avoir chauffée, on la casse en *a* avec une pince flambée ; le gaz s'échappe, empêchant l'introduction de l'air : par l'orifice on fait pénétrer le fil de platine ou une tige de verre avec laquelle on fait la piqûre. Il est facile de conserver le tube plein de gaz, ou de le vider si l'on veut ensuite étudier le gaz que dégagera la culture de l'organisme anaérobie. L'appareil est détaché par un trait de chalumeau sur la partie étranglée *b*.

On peut enfin mettre à profit la propriété d'absorber l'oxygène de l'air, que certains microbes, tels que le bacillus subtilis, ont à un haut degré. Semons du bacillus subtilis dans un tube contenant du bouillon de veau neutre, teinté par une goutte de solution d'indigo bleu, et fermons le tube à la lampe. Le bacillus subtilis va former un voile à la surface, et bientôt il aura absorbé l'oxygène libre contenu dans le liquide et l'espace clos du tube. Il réduira ensuite l'indigo, le transformera en indigo blanc; la décoloration du liquide indiquera qu'il n'y a plus du tout d'oxygène libre dans le tube. Même si on laisse le tube ouvert, le bacillus subtilis oppose un passage à l'air, et le liquide reste décoloré dans le fond.

Pour utiliser cette propriété du bacillus subtilis, on peut opérer comme il suit. On liquéfie par la chaleur la gélatine ou la gélose contenue dans un tube à essai ordinaire, on la porte à l'ébullition pour chasser tout l'air, puis on la solidifie rapidement en plongeant le tube dans de l'eau froide. Au moyen d'un fil de platine, on pratique la piqûre comme à l'ordinaire, et on fait tomber au-dessus de la surface de la gélatine un peu de gélose liquéfiée. Quand le bouchon de gélose est solide, on introduit dans le tube une culture pure de bacillus subtilis dans du bouillon, et on ferme l'extrémité à la lampe. Le bacillus subtilis forme promptement un voile à la surface, prend tout l'oxygène contenu dans le tube, et au-dessous l'organisme anaérobie pousse parfaitement à l'abri, séparé de la culture liquide par le bouchon de gélose qui ne se liquéfie pas. Il dégage des gaz qui se diffusent dans la gélatine et y creusent des vacuoles. Ce tour de main très simple donne de bons résultats. Pour faire ensuite une prise de semence sans prendre en même temps du bacillus subtilis, on lave extérieurement le tube ; vers le milieu de la culture on fait sur le verre un trait à la lime, avec le charbon Berzélius on détache la partie inférieure du tube, et on peut puiser facilement et avec pureté le microbe anaérobie.

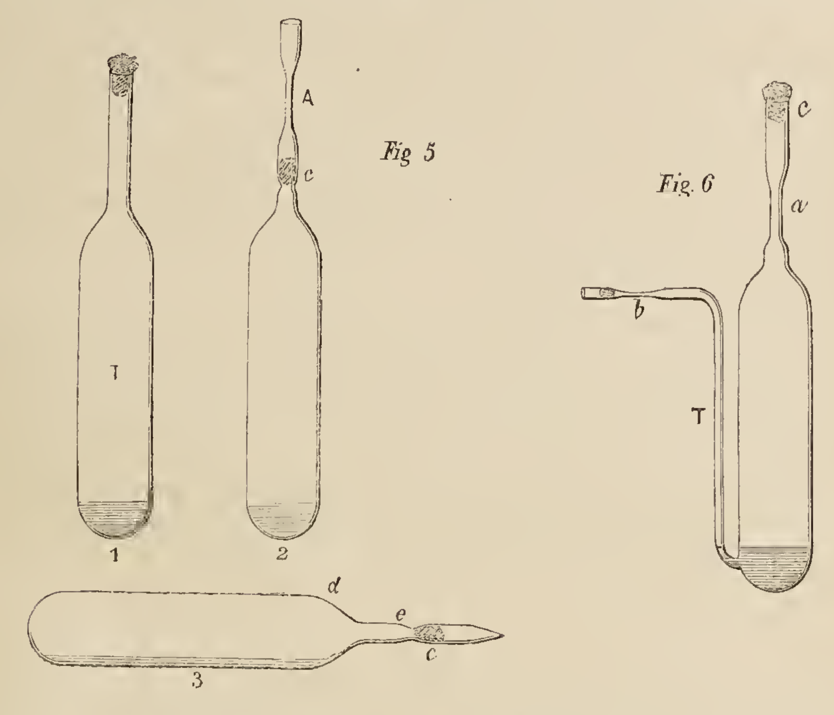
III

Le grand intérêt de l'emploi des milieux solides est la séparation des organismes microscopiques. On conçoit aisément les difficultés qui se rencontrent dans l'application aux anaérobies de la méthode de culture sur plaque. On a essayé de les tourner en appliquant sur la surface de la plaque de gélatine une lame de mica stérilisée (M. Koch), ou encore en remplissant de gélatine fondue un tube à essai sur les parois duquel on a étalé, en couche mince, la gélatine ensemencée avec l'organisme anaérobie, pour isoler les colonies selon le procédé de M. Esmarch. On a aussi essayé les cultures sur plaques sous des cloches remplies d'un gaz inerte. Par ces artifices, on pourra examiner la forme de la colonie d'un microbe anaérobie, surtout s'il n'est pas très sensible à l'action de l'oxygène, car pendant le refroidissement, la gélatine dissout toujours un peu d'air.

Le dispositif suivant, que nous employons depuis longtemps[1], permet la séparation des colonies et la récolte de la semence dans les colonies isolées. Il se compose d'un tube de verre fermé, large de 3 centimètres environ, long de 25 à 30 centimètres, et terminé par un tube plus étroit, obturé par un tampon de coton. Ce tube (fig. 5.1) contient un peu de gélatine stérilisée; on fond la gélatine et on introduit, avec les précautions ordinaires, une quantité de semence convenable pour avoir des colonies séparées. En ensemençant plusieurs tubes avec des quantités de semence de plus en plus petites, on arrive toujours à une séparation parfaite des colonies. On étrangle le tube à la lampe (fig. 5,2), un peu au-dessus de la partie renflée, en *c*. On pousse le coton obturateur jusqu'à cet étranglement, et on étire le tube en A. L'appareil ainsi disposé est mis en communication avec la machine à vide, et il est purgé d'air comme nous l'avons déjà expliqué. On le sépare en fondant au chalumeau en A, et on le couche sur un plan horizontal. La gélatine s'étale sur la paroi inférieure. Elle fait prise, et comme la couche est très mince, on pourra examiner à travers la paroi du

1. Tous les appareils dont il est question ici ont figuré à l'exposition d'hygiène de Londres, en 1884, et à celle de Paris, en 1886. De plus, ils ont été montrés dans les conférences faites en 1885 et 1886 par M. Perdrix aux médecins qui ont visité le laboratoire de la rue d'Ulm.

verre la forme des colonies. Pour puiser dans l'une d'elles, on ouvre la pointe effilée, on fait rentrer de l'air ou du gaz inerte qui est filtré sur le coton C, on coupe le verre en *e*, et avec un long fil de platine ou une tige de verre un peu recourbée à l'extrémité, on peut atteindre la colonie que l'on veut ensemencer. Si les microbes liquéfient la gélatine et que l'on ne puisse pas renverser le tube pour l'examen au microscope, on fait en *d* un trait avec un couteau à verre, puis, avec un charbon de Berzélius on complète la section du tube. Par l'ouverture on pourra introduire un diamant monté



sur une tige rigide, et faire un trait intérieur sur chaque paroi du tube ; on détachera facilement la gouttière supérieure, et la gouttière inférieure pourra être examinée sous le microscope à la façon d'une plaque ordinaire.

On peut éviter l'emploi d'une machine aspirante, et chasser l'air du tube par un courant de gaz inerte. Pour cela, le tube figure 6 est d'un usage commode. Le courant de gaz pénètre par le tube latéral qui porte en T un tampon de coton *b*, il barbotte dans la gélatine maintenue liquide et sort à travers le coton en *c*. Lorsque l'appareil est bien purgé d'air, on ferme à la lampe en *a* et on couche le tube comme il a été dit pour l'appareil précédent.

Les gaz inertes à employer sont l'azote, l'hydrogène et l'acide

carbonique. Selon les cas, il faudra rejeter l'acide carbonique qui peut avoir une influence sur le développement des microbes. De plus, l'acide carbonique et l'hydrogène étant des produits de la vie des organismes anaérobies, il ne faut pas les employer si l'on veut ensuite faire une analyse des gaz dégagés par la culture. Dans ce cas, le mieux est de faire exactement le vide dans l'appareil, au moyen de la pompe à mercure, qui servira plus tard à retirer les gaz dégagés par les microbes.

Le développement dans les milieux solides est toujours beaucoup plus lent que dans les milieux liquides ; l'obligation où l'on est, quand on se sert de la gélatine, de ne pas mettre les cultures à l'étuve, retarde les cultures et empêche parfois le développement de certains organismes. Dans ce cas il faut avoir recours à la gélose nutritive, seule ou mélangée de gélatine, que l'on peut employer dans tous les appareils que nous venons d'indiquer. Son emploi nécessite quelques précautions spéciales que l'usage apprend bientôt.

Les descriptions des appareils même les plus simples donnent toujours l'idée de difficultés et de complications beaucoup plus grandes que celles qui existent réellement. Ceux qui se serviront des dispositifs décrits plus haut verront qu'ils sont faciles à mettre en œuvre ; ils permettent de séparer des eaux, de la terre, des matières du tube digestif les organismes anaérobies qui se développent bien dans les milieux solides.

IV

Un grand nombre d'organismes microscopiques vivent à la fois à l'air et sans air. Le microbe du rouget du porc, celui de la fermentation lactique et bien d'autres sont dans ce cas. Les organismes pathogènes qui sont à la fois aérobies et anaérobies, conservent plus longtemps leur virulence quand on les cultive à l'abri de l'air. Pour les microbes ferments qui vivent à la fois à l'air et sans air, il est très intéressant de comparer leur action sur les substances fermentescibles dans les deux conditions. Les cultures en milieux liquides seules permettent l'étude d'une fermentation. De plus, parmi les microbes anaérobies, il en est qui s'accommodent mal des milieux solides et se développent bien dans les liquides, dont il est toujours plus facile de faire varier la composition.

Appliquons à la culture du vibrion septique les appareils que nous venons de décrire.

Dans les milieux liquides, la culture se fait rapidement à une température de 38°. Le bouillon de poule, celui de veau légèrement alcalin conviennent très bien. Le développement se fait avec dégagement de gaz acide carbonique et hydrogène, et sans changer la réaction du milieu. Au bout de 12 à 24 heures, le liquide est trouble et, examiné au microscope, il montre de nombreux bacilles contournés, et parfois comme ondulés ; d'autres sont droits. Bientôt la culture devient claire, tous les bacilles étant tombés sur le fond du tube. La plupart deviennent alors granuleux et se désagrègent. Quelques-uns épaississent, se dilatent en un point, le plus souvent à une extrémité ; c'est dans la partie renflée qu'apparaît la spore. Elle est brillante et réfringente ; lorsqu'elle se forme dans le corps du bâtonnet, celui-ci montre d'abord un espace clair. Cette spore se conserve longtemps dans les cultures en gardant sa virulence ; elle résiste à des températures de 75° à 80°. La photographie 2, planche II, montre, à un grossissement de 1,360 diamètres, la formation des spores dans une culture de vibrion septique dans du bouillon de veau ordinaire. Dans les cultures, le vibrion septique paraît perdre sa propriété de se mouvoir. Les mouvements au contraire sont très marqués dans la sérosité des animaux qui viennent de succomber à la septicémie aiguë ; le contact de l'air arrête ces mouvements ainsi que MM. Pasteur, Joubert et Chamberland nous l'ont appris.

Le vibrion septique se développe dans la gélatine, quand on l'ensemence par piqûre dans un tube de gélatine en se servant d'un des procédés que nous avons décrits. Tout le long de la piqûre il se fait une culture qui liquéfie la gélatine.

Mais c'est surtout dans la gélose nutritive, à la température de 38°, que le développement est rapide. En 24 heures toute la piqûre est bien dessinée, comme une traînée blanchâtre festonnée sur les bords. Bientôt les gaz se dégagent et creusent des vacuoles dans le milieu solide. La traînée faite par la piqûre est coupée en divers endroits, et le dégagement des gaz sème l'organisme dans toute la masse de la gélose.

Lorsque l'on veut éviter le dégagement de gaz, pour conserver à la culture son aspect, on emploie les petits tubes clos

dont nous avons parlé et qui sont complètement remplis de gélatine ou de gélose nutritive (fig. 2). Les gaz comprimés restent dissous dans la masse.

Le vibrion septique est très sensible à l'action de l'air; le milieu où on l'ensemence doit être absolument privé d'oxygène. Dans la préparation des tubes clos, il est bon de faire passer un courant de gaz inerte dans la gélose fondue et bouillante avant de l'aspirer dans le tube.

Dans les milieux solides les bacilles restent plus courts que dans les liquides; ils ne prennent pas de formes contournées et donnent des germes beaucoup plus lentement.

Pour examiner les colonies séparées du vibrion septique les tubes (fig 5 ou fig. 6) sont très commodes. Dans la gélatine, la colonie apparaît comme une petite tache nuageuse, blanchâtre, à contours mal définis, qui liquéfie le milieu autour d'elle. Dans la gélose, la colonie s'étend moins, elle garde l'aspect de petites taches blanchâtres qui, au microscope, paraissent striées au centre, et arborescentes sur les bords.

Un microbe très voisin du vibrion septique est le bacille du charbon symptomatique, décrit et cultivé par MM. Arloing, Cornevin et Thomas. Nous n'avons pas l'intention d'en parler ici; nous dirons seulement que ce bacille se cultive très bien dans les milieux liquides. La culture dans le bouillon de veau présente de grandes ressemblances avec celle du vibrion septique. Elle est aussi très virulente[1]. Cependant elle trouble moins le liquide, elle est plus floconneuse. Le bacille du charbon symptomatique se cultive dans la gélose nutritive à la température de 38°. La photographie n° 1 montre l'aspect du bacille du charbon symptomatique dans le muscle d'un cobaye. Ces formes sont semblables à celles qui ont été décrites pour la première fois par MM. Pasteur, Joubert et Chamberland.

1. Le moyen le meilleur pour distinguer les deux organismes est l'inoculation au lapin. Le bacille du charbon symptomatique ne tue pas le lapin; le vibrion septique le fait mourir rapidement.

ÉTUDE SUR LA RAGE PARALYTIQUE CHEZ L'HOMME

Par le Dr GAMALEIA

Directeur adjoint de l'Institut bactériologique, à Odessa.

Au milieu de toutes les incertitudes et les contradictions de la pathologie rabique, et comme en opposition avec elles, la symptomatologie clinique de l'hydrophobe apparaissait toujours claire, définie et typique.

« Chez l'homme la rage parcourt trois périodes : la première est caractérisée par la mélancolie ; la seconde par l'excitation et les spasmes des organes de la respiration et de la déglutition ; la troisième, à laquelle les malades n'arrivent que rarement et qui est de courte durée, est caractérisée par la paralysie........

« Troisième période : paralysie. Celle-ci est toujours de courte durée ; il est rare qu'elle dépasse quelques heures. A l'excitation précédente succède un collapsus complet.... »

«... Lorsque la maladie suit son évolution complète, l'intelligence, la sensibilité et la motilité passent par des périodes parfaitement analogues. Ainsi pour la motilité : spasmes des muscles animés par les nerfs qui ont leur origine dans le bulbe, la moelle cervicale, et parfois tétanos général ; enfin, à la dernière période, paralysie générale. »

Ces quelques passages extraits d'un article classique de M. Brouardel sur la « rage chez l'homme » (Dictionnaire Dechambre) indiquent bien l'opinion universellement adoptée. Du reste le professeur Dr Reder (*Hundswuth* in *Deutsche Chirurgie von Billroth und Luecke*) admet aussi la division de la maladie en *stadium irritationis seu hydrophobicum et stadium paralyticum*, et décrit le dernier en ces termes :

« Les accès deviennent toujours plus fréquents, mais plus faibles, et les convulsions plus rares ; les forces disparaissent tandis que le pouls et la respiration s'accélèrent, etc. »

«.... Les convulsions deviennent de plus en plus fortes et plus fréquentes vers l'acmé la maladie, mais disparaissent dans la période paralytique, quant la paralysie vient à son rang. »

Ces citations expliquent bien le passage suivant, qu'on trouve dans les Bulletins de l'Académie de Médecine, 11 janvier 1887, p. 63 :

« Il arrive parfois que des phénomènes paralytiques se montrent chez l'homme enragé ; mais la rage paralytique d'emblée, qui commence par de la courbature et finit par l'abolition des mouvements, est un fait extraordinaire qu'on ne rencontrait jamais jusqu'ici *que chez les lapins*. »

Si on fait abstraction des mots que j'ai soulignés et qui accusent l'ignorance — très commune d'ailleurs — de la rage paralytique chez les chiens et diverses autres espèces animales, cette phrase d'un homme vieilli dans la clinique résume parfaitement l'opinion généralement adoptée.

Or, cette opinion générale est erronée. Les observations suivantes prouvent : que la rage paralytique d'emblée existe chez l'homme ; que les paralysies rabiques sont primitives et pas du tout les conséquences des excitations ou convulsions qui les ont précédées.

OBSERVATIONS

1er Groupe. — *Début par la paralysie des membres mordus.*

Observation 1, personnelle. — Hôpital municipal d'Odessa. — Schagowitch (Nicolas), 12 ans. Mordu à la main droite, le 26 août 1886, par un chien qui n'était pas reconnu enragé. Aucun traitement préventif. Il est tombé malade le 4 octobre : forte fièvre, mal à la tête, douleur au bras mordu, qui est engourdi.

5 *octobre.* — Douleurs dans le ventre et vomissements. La nuit suivante, le malade est inquiet, a parlé et même marché pendant le sommeil. Les jours suivants, même malaise général ; le malade mange et boit pendant tout ce temps.

Il vient à Odessa le 8 octobre. Je constate : paralysie complète du bras droit, parésie légère du facial droit, quelques indices de l'atteinte commençante du centre respiratoire, par exemple : respiration sospirieuse, inspiration profonde par un fort courant d'air, hoquet, angoisse et peur. La T = 37°,7 ; le soir, T = 39°. A mangé et bu avec des spasmes pharyngiens. Par moment, il a des accès d'excitation et commence à pleurer et à se plaindre.

9 *octobre* — Délire pendant toute la nuit. Écoulement abondant de la

salive. 6 selles. Vers le matin, le malade est plus tranquille. Il se plaint de douleurs dans les jambes. T=36°5. La jambe droite est devenue parétique. Mange des pommes et du raisin.

7 heures du soir. — T=38°,3. Paraplégie : ne peut plus se tenir debout. Douleurs dans le dos. Par moments, délire et hallucinations.

10 heures du soir. — Paralysie des muscles dorsaux : ne peut plus se tenir droit. Ptosis de l'œil gauche.

10 *octobre.* — La nuit, à partir de 2 heures, le malade est calme. T=37°,6. La voix est très faible. Le matin il prend du thé avec du pain, sans avoir de spasmes pharyngiens. Paraplégie complète. Par moments ne voit rien. A du délire passager. Voit la scène de la morsure. Faiblesse générale.

7 heures du soir. — Forte dyspnée par accès, se traduisant par l'ouverture de la bouche, qui reste béante, les autres muscles étant paralysés.

11 *octobre.* — La dyspnée se calme pendant la nuit. T=37°,7. Vers le matin, le malade est devenu plus excité et loquace. Strabisme divergent passager (l'œil gauche cesse de fixer et dévie à gauche). Paralysie de tous les muscles du corps : le malade est resté immobile jusqu'à sa mort, 4 heures 1/2 du soir,

Observation 2, *du docteur* A Roussel. (*Loire médicale,* 1883, n° 8, p. 223). — Au commencement du mois de septembre 1881, M. X..., 69 ans, fut mordu au poignet droit par un chien enragé.

Le 8 avril 1883, au cours d'une causerie, il se mit à dire : « Je suis horriblement triste, sans savoir pourquoi. Je broie du noir. »

La lendemain, lundi, M. X.... éprouva quelques douleurs dans l'épaule, du côté mordu ; ces douleurs firent graduellement place à une paralysie à peu près complète du deltoïde. Le malade, fort pieux, se plaignait amèrement d'être obligé de prendre sa main droite avec la gauche pour faire le signe de la croix. Les autres muscles du bras et de l'avant-bras se contractaient régulièrement et la sensibilité était intacte.

Dans la nuit du 9 au 10 avril, se montrèrent quelques nausées avec vomissement, sans caractère bien précis ; mais ce n'est que le 12, au matin, qu'apparut la difficulté de la déglutition et que l'idée de la rage s'imposa à l'esprit du médecin qui donnait ses soins au malade. Celui-ci mourut le même soir, après avoir présenté de l'agitation, de la loquacité, des spasmes pharyngiens et des accès de suffocation. On a noté la température de 39°. Les trois derniers jours, le malade avait de l'insomnie.

Observation 3, du Dr Laborde (Andry. — Recherches sur la rage, p. 388.)

Jeanne Latapie fut mordue par un chat enragé (plusieurs blessures au bras droit); 4 mois après, le 21 juillet, en lavant du linge, elle est effrayée par une ombre qu'elle croit voir dans l'eau. Elle ressent une démangeaison et une vive douleur dans le bras droit. Ce bras s'engourdit et se paralyse. Le soir et les trois jours suivants elle a la fièvre. Le quatrième jour seule-

ment elle commence à se plaindre d'une étrange difficulté d'avaler. Le cinquième, l'hydrophobie est manifeste, mais elle mange encore des poires. Elle a des accès furieux.

Le sixième jour elle a du hoquet, puis de la diarrhée. Le médecin constate une hémiplégie. Un bain provoque un délire furieux. Elle perd ensuite la parole qui ne revient que le lendemain matin. Mais le matin elle a un accès de délire, de nouveau suivi d'aphasie, qui dure deux heures. Le dernier jour de la maladie fut assez calme. On nota l'écoulement de la salive et l'ouverture fréquente de la bouche. (Voir obs. 1.) Elle mourut le neuvième jour de la maladie après avoir vomi du sang.

Observation 4, du docteur Rombro, *Rouskaia medizina*, 1887, I. - Oumetenkowa (Daria), 22 ans, fut mordue à l'annulaire de la main gauche par un chien qui, à l'autopsie, n'a pas été reconnu enragé.

Trois mois et demi plus tard, elle est effrayée par un homme ivre et, en le fuyant, elle saute par-dessus une haie. En même temps elle éprouve de la douleur dans la main mordue, qui devient lourde.

Le soir, elle a des difficultés à boire. Les quatre jours suivants, elle a peur pendant les nuits. Elle mange des pommes et du raisin, ne peut boire, et sa main gauche est paralysée. Le 8 septembre, ses jambes sont devenues lourdes.

9 *septembre.* — T=39°,5. Paralysie du bras gauche et des deux jambes, avec conservation de la sensibilité et réflexes plantaires.

10 *septembre,* le soir. — T=40°.

11 *septembre* — T=39°,5. Salivation. Toujours très tranquille et sans aucune hyperesthésie. Le bras droit est aussi paralysé. Défécation et urine involontaire. Conscience complète. Le soir, T=40°.

12 *septembre.* — T=39°,5. Toujours pleine conscience. A bu un peu d'eau, mais a refusé de continuer.

13 *septembre.* — Toujours pleine conscience. Mais la parole est très indistincte; la langue devient parétique. A reçu les derniers sacrements et a bu sans difficulté. Elle est tout à fait calme. Le soir elle est morte.

Le docteur Rombro ajoute que le diagnostic de l'hydrophobie ne peut être posé qu'à cause du facteur étiologique apporté par la morsure du chien.

Observation 5, *extraite des* Mémoires de la Société Royale de médecine, 1783, tome II, p. 149. — Le dimanche 9 septembre, Quittard (Marie), 60 ans, fut mordue assez légèrement au dos de la main par un chien réputé enragé. « Sur la fin de la première semaine de ce mois d'octobre, elle se plaignit d'une grande faiblesse dans les jambes, puis d'une prostration universelle des forces, et enfin d'un sentiment d'engourdissement et de stupeur, non seulement à la main blessée, mais dans toute l'étendue de l'avant-bras, du bras et de l'épaule, du même côté, accompagné de malaise, d'angoisses, d'inquiétude, de mélancolie, de bâillement et de pandiculations, comme l'on a coutume de l'observer au moment de l'invasion d'une grosse fièvre. Elle

fut dans cet état qui alla toujours en empirant jusqu'au mercredi matin, 10 octobre, où, après avoir passé une nuit très fâcheuse, elle fut jugée très malade par ses parents. En effet, elle éprouvait alors une oppression considérable; l'inspiration était courte, entrecoupée de sanglots, avec une expiration brusque et plaintive; une chaleur interne considérable, surtout à la gorge, où elle portait souvent la main, en indiquant avec les doigts que c'était là son plus grand mal. Elle prenait cependant encore les bouillons et les boissons qu'on lui présentait. D'ailleurs, elle ne témoigna aucune aversion, ni horreur particulière pour les liquides, et ne donna aucun signe de fureur, malgré son état d'angoisses et d'anxiétés affreuses qui augmentèrent successivement jusqu'à la mort, ainsi que l'oppression. Tout son corps était couvert d'une sueur grasse, les extrémités étaient froides. Elle mourut dans la nuit du vendredi 12 au samedi 13 octobre, sans qu'il y ait eu ni rage ni hydrophobie. »

En mentionnant cette observation, Trolliet et Villermé — les savants auteurs de l'article sur la « Rage » du Dict. en 60 vol. — décident « *que la maladie était étrangère à la rage* ».

Observation 6, *du* docteur Roussine, *publiée dans la* Rousskaïa medizina, 1886. — Il s'agit d'un garçon qui a subi le traitement préventif à Odessa. Mais, comme il est prouvé expérimentalement que le traitement, dit simple, qu'il a subi, est inoffensif pour les chiens et les lapins (bien que ces derniers animaux soient le réactif le plus sensible de la rage), et comme, de plus, à Odessa, avec la méthode dite intensive, les cas d'insuccès ont diminué en nombre pour tomber à zéro pour les morsures ordinaires, j'ai le droit d'exposer ici l'histoire de la maladie, d'autant plus qu'elle débute par les membres mordus.

Le 27 juin 1886, Novogiloff (Jean), 12 ans, est mordu par un chien enragé (un poulain mordu par le même chien a eu la rage). Deux blessures profondes sur chaque cuisse et une à la fesse.

Tombé malade le 1er août, faiblesse des jambes.

2 *août*. — T=38°5. Ne peut pas se lever. Éprouve des douleurs au ventre et aux reins. Le soir, T=38°,5.

3 *août*. — Avait de l'angoisse et a mal dormi la nuit, accusant des douleurs aux reins, au ventre et aux parois abdominales. Constipation. Les bourgeons charnus des plaies sont à sec. Soir, T=38°,3.

4 *août*. — T=38°,5. Mêmes douleurs. Paralysie complète. Rétention d'urine. Chaleur à la peau. Soir, T=38°,8.

5 *août*. — T=38°,6. N'a pas dormi la nuit. Avait de l'angoisse et du délire. Les douleurs sont montées plus haut. Paralysie des jambes, du rectum, de la vessie. Sensibilité partout normale. Refuse de boire et de manger. Quand on insiste, il s'excite. Le soir, T=39°,2.

6 *août*. — T=38°,3; soir, T=40°.

7 *août*.— T=39°3. Respiration montée à 24. Dans les extrémités supérieures, qui sont affaiblies, on voit des secousses spasmodiques légères. A vomi après une petite dose de médecine. Refuse toujours de boire et de manger, accu-

sant de la difficulté d'avaler. Sommeil interrompu ; parle dans son sommeil. Soir, T=39°,2.

8 *août*. — T=37°,8. Respiration entrecoupée : 36 par minute. Parole embarrassée avec un fort bégaiement. Dysphagie. Vomissements. Les bras sont immobiles.

Le soir, respiration 42 ; T=37°,3. Hydrophobie avec spasmes des muscles cervicaux, avec excitation psychique et terreur, provoquées par l'eau. Il continue à balbutier, quoique la parole paralysée soit devenue inintelligible, et il est mort à minuit.

Le Dr Roussine remarque — entre autres choses — que le diagnostic de la rage n'a pu être fait que le septième jour de la maladie, à l'apparition de l'hydrophobie (*grand symptôme* de l'observation suivante).

Observation 7 *du* docteur Roger Howmann, *citée par* Van Swieten, *citée par* Trousseau, *reproduite par* M. Brouardel *à la séance de l'Académie de médecine*, 18 *janvier* 1887. — Je fus appelé le 1er octobre (dimanche), à voir un malade de Norwich, qui, six semaines auparavant, avait été mordu à la main droite par un renard enragé.

Le dimanche précédent, le malade avait éprouvé des douleurs erratiques dans la main droite, le bras, l'épaule et le dos, sans cependant être obligé de s'aliter. Je le trouvai se plaignant de ne pouvoir se servir de sa main droite qui commençait à se paralyser ; malgré cela, les douleurs avaient beaucoup diminué dans cette région où, d'ailleurs, elles avaient été très violentes ; il n'en restait plus qu'aux parties inférieures, un peu sur le dos ; bientôt après celles-ci disparurent aussi. La plaie que le renard avait faite avait beaucoup saigné et guéri sans accidents ; de temps en temps, toutefois, il avait eu un peu de douleur dans le bras.

Il n'y avait pas de crainte de l'eau, ou hydrophobie, mais la chaleur était beaucoup augmentée : le pouls présentait une intermittence toutes les cinq à six pulsations, du côté droit seulement.

Le malade paraissait étonné et effaré, les yeux étaient brillants et farouches.

Le lendemain matin, il se plaignit de n'avoir pu reposer et d'avoir entièrement perdu l'usage de sa main droite, bien que les douleurs eussent cessé. Il avait toujours de la chaleur et du malaise. Son pouls était plus fort que pendant la nuit, et intermittent seulement du côté droit, comme la veille.

La contenance était un peu plus effarée. Comme au début, il y avait toujours de la replétion veineuse et la fièvre augmentait.

Comme l'hydrophobie n'apparaissait pas, j'ordonnai de tirer six à sept onces de sang et de continuer ce qu'on avait fait. Saignée de huit onces, sang de bonne couleur, mais un peu épais.

Dans l'après-midi, obligé d'aller dans la campagne voir quelques malades auxquels je l'avais promis, je ne pus faire de nouvelles observations jusqu'à mon retour, le vendredi 6 octobre, peu d'heures avant la mort.

Le jeudi, après mon départ, le *grand symptôme* apparut et un autre

médecin consulté lui ordonna beaucoup de remèdes. A mon retour, la chaleur était grande, le pouls élevé, intermittent aux deux poignets, et si quelqu'un lui offrait à boire lorsqu'il était debout ou sur son séant, il faisait un mouvement involontaire comme si sa tête fût retombée d'arrière en avant sur ses épaules ; mais quand il était couché sur son oreiller, il pouvait parfois, bien qu'avec beaucoup de peine, avaler une cuillerée ; il paraissait alors déprimé et stupéfait. Effrayé aussitôt que quelqu'un s'approchait de lui, il disait qu'on le suffoquait, qu'en approchant aussi vite on l'empêchait de respirer.

La raison était bonne, mais la voix était brisée et imparfaite comme celle des gens dont la langue et les organes de la parole se paralysent. Je le vis à 10 heures du soir, quand tous les symptômes s'aggravaient ; il pouvait encore marcher, aller d'une chambre dans une autre sans grand secours. Il mourut entre minuit et une heure du matin sans mouvements convulsifs, sans soupirs ni gémissements, comme s'il eût été atteint de paralysie totale. On a noté encore l'impossibilité de se servir du chalumeau.

Observation 8, du Dr Laussobe, *citée par* M. Vulpian *à la même séance de l'Académie de médecine.* — La maladie débuta (quatre mois après une morsure profonde à l'un des doigts de la main gauche) par des douleurs violentes dans les doigts de la main gauche, avec irradiations jusqu'à la nuque; il y eut, en même temps, des vertiges, de l'agitation et du délire. La température était un peu au-dessus de 37°, et la courbature profonde. Tous ces phénomènes furent constatés le premier jour de la maladie, le 26 novembre. Les jours suivants, 27, 28 et 29 novembre, il y eut des crachotements incessants, des érections avec éjaculations, une agitation continuelle avec oppression et tension à la partie inférieure du thorax. Le 29 novembre, le docteur Laussobe constata que la sensibilité cutanée du bras gauche n'était pas modifiée, mais que la motilité du membre était profondément atteinte. Le membre supérieur est inerte; soulevé, il retombe lourdement; le mouvements des doigts sont très limités. Pas d'hydrophobie : le malade boit facilement. Le lendemain, la paralysie a gagné le membre inférieur et tout le côté gauche est paralysé. Le malade entre dans la période de la dépression et il meurt ce jour-là même.

Observation 9, du Dr Chantemesse, *citée par* M. Vulpian *à la même séance.* — Pizzolo, 71 ans, mordu par un chien enragé le 29 août 1886.

Venu le 24 septembre au laboratoire de M. Pasteur avec une plaie cicatrisée sur le dos de la main gauche et une plaie contuse à la cuisse, il se plaint de douleurs au niveau de la cicatrice de la main. Le 1er octobre, sept jours après le début du traitement, Pizzolo éprouve un affaiblissement du bras mordu; la main et l'avant-bras deviennent insensibles. Le 2 octobre, hydrophobie et aérophobie, érections; 3 octobre: mort

Observation 10, du Dr Dunlop (The Lancet, 1877, January 20, *p.* 82), *communiquée par* M. Grancher. — Francis H..., 39 ans, mordu le 22 juil-

let 1871. Le 22 septembre, prurit du doigt mordu, dont la plaie est cicatrisée depuis longtemps, et raideur du bras. Le 24 septembre, il se plaint outre la raideur, d'une sensation d'engourdissement, et on constate de la douleur à la pression au niveau des dernières vertèbres cervicales et des premières dorsales. Après quoi se développèrent les symptômes ordinaires de la rage. Mort le 3 octobre.

2e Groupe. — *Paralysie du début n'affectant pas les membres mordus.*

Observation 11. — *personnelle, à l'hôpital d'Odessa.*

Saitchik (Osipe), 73 ans, mordu par un loup enragé le 15 juin. Morsures nombreuses et très profondes, que je ne veux pas décrire ici, à la tête (le crâne dénudé sur une large étendue et l'oreille droite presque enlevée), au visage et à la cuisse gauche. Le traitement venait de commencer quand la maladie est venue l'interrompre, 14 jours après les morsures.

Le 29 *juin.* — Mal au ventre. T. = 37°,8.

30 *juin.* — Mal dormi la nuit. Fort frisson, céphalalgie et mal aux jambes. T. = 38°4. Diarrhée. Pas d'appétit. En buvant du vin, a eu de légères secousses inspiratoires Il mange du pain et avale bien. On voit souvent le corps et les bras trembler. A midi, T = 39°,6. Est très triste, somnolent. A des bâillements fréquents, des nausées. Une selle. Il est si faible qu'il doit rester alité. Tremblements des avant-bras et des muscles de la face. Faiblesse paralytique de tous les muscles du corps. T = 39°, 8.

30 *juin.* — Spasmes du diaphragme très semblables au hoquet. Constrictions spasmodiques à la gorge. Se plaint de nausées et de céphalalgie. A avalé deux morceaux de pain avec une grande difficulté à cause de la paralysie. De même pour le thé. T = 37° 6.

A midi. Un fort vertige quand on a voulu le soulever. Commence à sentir l'oppression de la respiration. Spasmes du diaphragme entraînant celui des autres muscles respiratoires. Est toujours très calme, bienveillant et reconnaissant. Peur inexpliquée.

A 6 heures du soir, éprouve la sensation d'une chute hors de son lit Vertige allant jusqu'à la terreur. Cherche à se tourner de l'autre côté, se met sur le ventre; se cramponne, supplie qu'on le retienne. Cette sensation qu'il tombe revient toujours jusqu'à 7 h. 1/2, ne le laissant pas en repos Il a toujours pleine conscience et suit les conseils qu'on lui donne. Dyspnée. Après quoi, il commence à prononcer un seul mot qu'il répète sans cesse, tandis que la paralysie complète envahit progressivement tout son corps, amenant la mort à 9 heures du soir.

Observations 11 et 12, du Dr Bardach *à l'Hôpital d'Odessa.* — Le 6 novembre, 18 personnes ont été mordues dans le Caucase par un loup enragé. 35 jours après, le 11 décembre, 13 d'entre elles, toutes, sauf deux, mordues

à la tête, sont venues à Odessa. Sur les cinq autres, quatre étaient mortes. Trois autres sont mortes pendant le traitement à Odessa, parmi lesquelles Gichariva (Osinia), 44 ans. — Le loup lui a fendu la joue droite dans toute son épaisseur et arraché cinq dents avec leurs gencives. Des plaies moins profondes à l'autre joue, au nez, à la tempe gauche.

12 *décembre.* — La nuit elle a eu un fort frisson.

13 *décembre.* — Se plaint de céphalalgie violente et de la difficulté d'avaler. Le jour elle se sent mieux. Le soir, douleurs à l'épaule droite.

14 *décembre.* — Bien dormi la nuit. A bu du lait le matin, a dîné. Forte transpiration.

15 *décembre.* — N'a pas dormi de la nuit. Douleurs au bras droit ; parésie de ce bras. Les mouvements ne peuvent s'exécuter que lentement et avec des secousses fibrillaires des muscles du bras et de l'avant-bras. Eprouve des fourmillements dans la bouche et dans le bras droit. La langue se meut difficilement, n'est soulevée qu'avec peine. A pris un peu de thé le matin.

Depuis midi elle a perdu connaissance, et a passé le reste de la journée et toute la nuit en délire.

16 *décembre.* — Paraplégie cervicale complète. Le délire se calme, mais la conscience reste obscurcie jusqu'à la mort, à 10 heures et demie du matin.

Observation 12. — Milovanoff (Paul), 45 ans, mordu par le même loup. Blessures profondes au menton et d'autres à l'oreille, à la joue et au sourcil droits.

16 *décembre.* — Céphalalgie violente. Douleurs au menton.

17 *décembre.* — Est réveillé par les douleurs dans la cicatrice du menton. Sensation de chaleur et de fourmillements dans les parties blessées Mélancolique. A pris du lait et a un peu dormi le jour.

18 *décembre.* — A bien dormi la nuit. A bu du lait le matin. Douleur au menton. Les deux avant-bras sont engourdis et sont le siège de picotements et de chaleur. Les jambes sont devenues très faibles et le malade vacille en marchant. Très triste. A bien dîné. Plusieurs fois dans la journée a bu du thé avec beaucoup d'appétit. La respiration sospirieuse commence à apparaître par moments.

19 *décembre.* — N'a pas dormi la nuit, le sommeil étant chassé par l'oppression de la poitrine ; la conscience est nette et calme. A pris son thé le matin avec un peu de difficulté d'avaler. A neuf heures, effrayé par une hallucination respiratoire. Alors il a compris son sort prochain, a pleuré. La respiration est devenue plus fréquente. Le nombre des inspirations saccadées s'est augmenté. Accuse de l'hyperesthésie aux plaies et aux avant-bras. La sensibilité cutanée tactile et douloureuse est partout normale. Les réflexes rotuliens sont complètement abolis. La marche est chancelante. La pupille gauche est deux fois plus large que la droite. Reste calme et abattu jusqu'au dîner. Mange la soupe et prend du thé. Est devenu très faible. Comprend la proximité de la mort. Commence à perdre l'enchaînement logique des paroles, devient par moments plus excité. Eprouve des spasmes

pharyngiens en buvant. Les accès de dyspnée sont rares. Les dimensions des pupilles deviennent inverses de tantôt.

20 *décembre.* — La nuit assez calme. Conscience conservée. Paralysie du pharynx. A 9 heures du matin, un délire passager. A 11 heures la parole est devenue scandée. Facial droit paralysé. Paralysie d'autres muscles du corps, ce qui l'oblige à rester couché sans pouvoir se remuer. Commence à perdre conscience. Reste immobile jnsqu'à 2 heures de la nuit, moment ou apparaissent des convulsions dans tout le côté gauche du corps. Mort à 3 h. 1/2 du matin.

La troisième personne, mordue par le même loup, et qui est morte de la rage à Odessa, n'a présenté aucun symptôme paralytique.

Observation 14, *du* docteur Genet, *citée par* M. Vulpian, *à la séance de l'Académie de médecine du* 18 *janvier* 1887. — Clerjot, 27 ans, mordu au bras gauche par un chien enragé le 10 août, est vacciné à Paris du 11 au 23 août 1886, par des moelles de 14 jours à 2 jours.

Le 13 *octobre*, il est pris subitement, vers 2 heures de l'après-midi, d'une douleur sourde dans l'épaule et dans l'aisselle, du côté gauche, avec légers fourmillements dans l'auriculaire et l'annulaire du même côté. Les morsures sont douloureuses surtout à la pression, et le lendemain, vers 5 heures du soir, il éprouve dans la jambe, jusqu'au genou, une douleur sourde ; en même temps, il se plaint de nausées et d'anorexie.

La marche est devenue tout à fait impossible ; ses jambes plient sous lui et, pour se rendre à sa chambre à coucher, au premier étage, il monte l'escalier à genoux. Le lendemain, l'aérophobie, l'hydrophobie et les suffocations apparaissent ; il a de l'hyperesthésie de l'odorat, de l'anhélation et un peu de dysphagie : le tableau de la rage est complet. Une accalmie survient pendant les journées du 15 et du 16 octobre ; Clerjot peut boire, manger et fumer : la faiblesse paralytique persiste ; il a des érections avec éjaculations, des douleurs lancinantes de la verge et des picotements à l'extrémité du canal de l'urèthre.

M. Grancher et M. Chantemesse, qui ont assisté le malade avec M. le Dr Genet, et qui l'ont conduit a l'hôpital Tenon, le 17 octobre, ont constaté cette paraplégie incomplète, accompagnée de loquacité, d'anxiété précordiale et de soif vive. Les phénomènes bulbaires, au moment de l'entrée à l'hôpital, sont moins prononcés ; mais la paralysie a gagné le tronc ; il faut soutenir Clerjot par les aisselles pour lui faire faire quelques pas et le mettre au lit. Pendant la nuit du 17 au 18 octobre, on constate du délire, de l'agitation, et la mort a lieu à 2 heures du matin.

Après la mort, le bulbe fut pris et inoculé, par trépanation, à des lapins. *Ces lapins moururent au bout de* 15 *jours.*

Observation 15, *citée par* M. Vulpian *à la même séance.* — M. R..., 17 ans, fut cruellement mordu à l'un des doigts par un écureuil très excité et « comme enragé » qu'il avait pris dans la forêt. L'animal s'était échappé. Quelques mois plus tard, le 21 avril 1879, il fut pris de violentes douleurs

abdominales et sternales, de douleurs dans les jambes et dans les cuisses.

Deux jours après, il eut de la dysphagie et entra à l'hôpital le 24 avril. Les douleurs abdominales persistent et s'accompagnent d'une perte partielle de la puissance motrice des deux jambes.

Les 25 et 26 avril, délire, crachotements, dysphagie et hydrophobie.

La paralysie est complète.

Mort le 28 avril à 2 heures 30 du matin.

L'accident de l'écureuil n'a été appris qu'après sa mort, du frere de la victime.

Observation 16, extraite d'un mémoire sur la rage par M. Houbset, *médecin à Auxerre* (Histoire et mémoires de la Société Royale de médecine, année 1783, 2e partie, p. 112-113). — Louis Michaut, mordu à la joue par une louve enragée le 26 juillet 1781. Trois mois après, début de la maladie par la paraplégie complète : « il fut privé des mouvements depuis le tronc jusqu'aux pieds ». Puis vinrent hydrophobie, excitation et mort en 9 jours.

Observation 17, du Dr Rioche. (Th. de Paris 1872.)

Le 14 *avril*, Mallard (Pierre), 54 ans, fut mordu par un loup enragé. Plusieurs morsures au visage (2 sur les commissures labiales).

12 *mai*. — Hallucinations, tiraillement au niveau des plaies, gêne de la mastication.

17 *mai*. — Quand il est venu consulter le médecin, celui-ci constata, outre les phénomènes ordinaires de la rage, une marche incertaine, ressemblant à l'ataxie. Mort 19 mai.

3e Groupe. — *Paralysies typiques survenues après les symptômes communs de la rage.*

Observation 18, du Dr de Capoa Michele. — (Le iniezioni ipodermiche di sublimato nella cura della rabia, Napoli, 1886.)

Le 10 *mai*, Manna Francesco, 52 ans, fut mordu à la jambe et à l'avant-bras gauches par une chienne qui venait de mettre bas.

Le 28 *juillet* il éprouve du malaise, de la difficulté de respirer. Le soir, hydrophobie; la nuit, excitation sexuelle.

25 *juillet*. — Faiblesse musculaire : marche chancelante, bras pendants. Parole entrecoupée, spasme respiratoire, excitation psychique.

30 *juillet*. — Aérophobie et hydrophobie. A des accès maniaques.

31 *juillet*. — Furie, puis il se calme ; mange et boit avec des spasmes pharyngiens. Constipation.

1re *août*. — Facultés intellectuelles affaiblies ; spasmes du diaphragme et d'autres muscles respiratoires : mange et boit un peu.

2 *août*. — Délire maniaque et priapisme. Puis délire de persécution, qui fait place au délire professionnel (le malade était fruitier); le soir il mange et boit avec plaisir. La température commence à s'élever.

3 *août.* — Calme, docile et conscient. Mange et boit sans difficulté. Puis a du délire mystique ; ce délire cesse le soir ; il revient à lui. Mange et boit avec avidité. Pouls faible et fréquent.

4 *août.* — On le trouve le matin en prostration ; il ne peut pas se mouvoir, ne peut même pas parler. Pouls faible et petit, respiration superficielle. On le ranime par des œufs et du marsala. On remarque l'incoordination motrice des bras.

5 *août.* — Bien dormi la nuit. Paraplégie. Ataxie des bras marquée. Mange, boit ; intelligence tout à fait lucide. Le malade plaisante et chante. Spasmes pharyngiens rares et légers, température normale.

6 *août.* — Très faible : la paraplégie est devenue complète. L'ataxie s'est étendue aux muscles du cou. Mange avec beaucoup d'appétit.

7 *août.* — Déglutition facile, spasmes rares, constipation.

8 *août.* — Facultés mentales toujours parfaites. Dans la position assise, mouvement oscillatoire du tronc sur le bassin. A toujours un bon appétit. A l'examen, sensibilité partout normale, ainsi que les réflexes cutanés ; réflexe rotulien aboli. Pouls faible. T = 38°.

9 *août.* — Matin, T = 38°,5. Les spasmes pharyngiens et respiratoires ont complètement disparu. Mange et boit abondamment. Intellect normal, plaques érythémateuses aux fesses ; le soir, T = 39°. Constipation avec météorisme, pouls faible.

10 *août.* — T = 40°. Decubitus aux fesses. Pouls faible et fréquent ; mange, boit. Ne peut plus se lever pour s'asseoir. Puis il s'endort et ne se réveille plus. La maladie dura 14 jours. Le traitement consista en injections sous-cutanées de sublimé.

Observation 19, *indiquée par M.* Motet. (Histoire de la Société Royale de médecine, année 1779, p. 167). — Briquet (12 ans), accès de rage 58 jours après la morsure à la joue. Sueurs, douleurs aux jambes, qui deviennent paralysées le troisième jour du début. Puis douleurs aux bras et paraplégie cervicale le quatrième jour. En même temps la déglutition devient facile et une forte fièvre apparaît. Eruption miliaire le huitième jour. Convulsions le dixième jour. Vomissement de couleur brun noir, et mort le onzième jour. On retrouva à l'autopsie cette même matière couleur de café dans l'estomac, et quelques vers intestinaux. Le malade était traité par des frictions mercurielles et des bains chauds.

A propos de cette observation, Trolliet et Villermé font la remarque suivante : « Les symptômes qu'il éprouva et quatorze vers trouvés dans son estomac (1 seulement dans l'estomac, 13 autres dans les intestins) pourraient peut-être faire élever des doutes sur la nature de la maladie », qui leur paraît trop longue pour être la rage.

Observation 20, *qu'on trouve dans l'article sur la rage de M.* Brouardel.
Angèle Marozzi, 7 ans, mordue le 19 mars, prise de signes d'hydrophobie

le 27 avril. Courant galvanique pendant 80 heures. A l'excitation succéda un calme sensible; tous les phénomènes nerveux disparurent, et il y eut un sommeil prolongé et tranquille; la malade mangeait, buvait et causait très bien. Tous les symptômes hydrophobiques avaient disparu dès le sixième jour de l'invasion. C'était un grand triomphe; mais il restait une prostration profonde, une faiblesse extrême, avec disposition au sommeil, qui allait en augmentant. Une odeur urineuse avec diminution d'urine se remarque bientôt. Les urines furent trouvées très ammoniacales. Ces symptômes urémiques se confirment bientôt et enlevèrent la malade le huitième jour.

Je me contenterai de ces 3 observations, j'en pourrais pourtant citer beaucoup d'autres; le groupe III est une transition naturelle avec les formes communes de la rage.

Les observations précédentes, qu'il ne serait pas difficile de multiplier [1] prouvent surabondamment que la rage paralytique était inconnue chez l'homme uniquement parce que, pour les médecins, « la rage chez l'homme n'était jamais paralytique [2]. » Mais ces observations ont une valeur scientifique tout autre que de faire disparaître un préjugé antique. Elles démontrent, notamment, la richesse variée des symptômes dans une maladie où l'on ne voyait jusqu'à présent que la monotonie bulbaire de l'hydrophobie; elles permettent d'établir une transition continue entre celle-ci et les formes diverses que revêt la rage chez les autres espèces animales. De cette manière, la clinique peut s'éclairer par les lumières de la pathologie expérimentale et comparée. Ce triple concours ne tardera pas, sans doute, à faire sortir la loi générale unique et fondamentale de l'apparence variée des phénomènes.

On a pu voir le tableau clinique, net et caractéristique, qui se dégage des observations précédentes.

Début par une forte fièvre, avec un malaise général, courbature, céphalalgie, vomissements.

Je dois ajouter que ce début d'une maladie aiguë infectieuse, est très fréquent aussi dans les cas de la rage ordinaire; — chez tous les malades dont je prenais la température, je la trouvais élevée *à une certaine époque* de la maladie.

1. Outre les vingt observations que je rapporte dans ce mémoire, je pourrais en citer dix autres de rage paralytique, sans que aucune inoculation préventive ait été pratiquée sur les malades.

2. C'est démontré par l'observation 5; voir aussi ma note dans les Comptes rendus de la Soc. de Biol. 29 janvier 1887.

Puis viennent les douleurs localisées, ordinairement dans les membres mordus et les douleurs en ceinture à diverses hauteurs de la colonne vertébrale. Particularité bien connue (M. Brouardel, *l. c.*) ces douleurs prémonitoires sont rares pour les morsures des extrémités inférieures (on les voit pourtant dans l'observation 21).

Ensuite apparaissent l'engourdissement, les contractions fibrillaires, l'ataxie, la parésie, la paralysie plus ou moins complète des muscles primitivement atteints ; la sensibilité restant normale ou ne s'éteignant que beaucoup plus tard.

Puis, marche envahissante de la paralysie, précédée ou accompagnée des douleurs corespondantes, qui s'empare des autres membres, du tronc, du rectum et de la vessié, n'épargnant pas les muscles du visage, de la langue, des yeux.

La lésion du centre respiratoire est plus ou moins tardive et plus ou moins profonde.

Le fait typique de cette lésion, est le changement de la phase inspiratoire; son corollaire, la difficulté plus ou moins accusée d'avaler les liquides (le *grand symptôme*, hydrophobie, — horreur de l'eau, — étant produit beaucoup plus par l'imagination des malades et des médecins que par le virus rabique).

Cette lésion respiratoire, quand elle est profonde, amène des convulsions dyspnéiques des muscles qui ne sont pas encore paralysés.

Restitution fréquente de la respiration normale.

Mort par la paralysie cardiaque.

Durée extraordinairement longue de la maladie, de sept jours et demi, tandis que la rage ordinaire a une durée moyenne de trois jours.

Tels sont les traits saillants de cette maladie vraiment typique.

Quant à l'étiologie, une cause ressort avec une grande évidence des observations ci-dessus : c'est la quantité abondante du virus, entré avec les morsures. Cinq des cas cités précédemment concernent les morsures nombreuses et profondes faites par des loups [1]; dans six autres, on a formellement noté la gravité des morsures.

1. Le Dr Hoin, dans le *Journal de médecine* (t. XV, 1er série 1753), rapporte l'observation de dix-sept personnes mordues par un loup enragé, dont huit sont mortes de rage. Sur ces huit personnes *quatre* ont succombé à la rage paralytique.

Il y a, probablement, une autre condition encore, qu'on doit chercher dans la prédisposition individuelle. Schagovitch (obs. 1) appartenait à une famille névropathique... Sodini (obs. 21) était épileptique. M. Grancher écrit (Bull. de l'Ac. de méd. 1887, p. 31)... « Nous croyons avoir remarqué que l'alcoolisme, le nervosisme et l'épilepsie sont des conditions défavorables... au traitement et à son succès. » En tout cas, c'est un problème à résoudre par des recherches ultérieures, que de savoir si la forme paralytique n'est pas favorisée par une maladie nerveuse.

En décrivant une maladie méconnue, il ne convient pas de poser la question de sa fréquence. Je me bornerai à la constatation du fait que dans un espace de six mois (juillet-décembre 1886), sur 10 cas de rage humaine observés à l'Hôpital Municipal d'Odessa, il y en avait 4 présentant la forme paralytique.

Je ne parlerai pas non plus des lésions trouvées à l'autopsie. Il suffira de noter que dans la majorité des cas on a constaté a Odessa des lésions médullaires déterminées.

Passons maintenant à la pathogénie rabique.

« L'action de ce poison (rabique) porte sur tous les appareils nerveux qui président à la sensibilité, ainsi que le prouvent l'hyperesthésie, l'hyperacousie, la photophobie etc. ; mais elle atteint surtout les fonctions du bulbe... »

« Le résumé que nous venons de faire des fonctions du bulbe, considéré comme centre, ne donne-t-il pas l'ensemble de tous les phénomènes caractéristiques de la rage depuis son début, avec excitations, convulsions jusqu'à la mort par la paralysie ? » (M. Brouardel, *l. c.*).

« A l'inverse des autres poisons morbides, le virus rabique n'agit que sur une région circonscrite du système nerveux, il n'étend pas son action d'emblée sur tout l'organisme, il n'altère pas la nutrition et ne provoque pas de mouvement fébrile ; tout se borne à l'excitation excessive suivie d'épuisement de la *région bulbo-mésocéphalique*, et cette excitation se traduit naturellement par des phénomènes en rapport avec la modalité fonctionnelle de ce département nerveux. » (M. Jaccoud, *Tr. de path. int.*)

Or, il est évident que les paralysies rabiques doivent être localisées dans les cornes antérieures de la moelle épinière.

Les paralysies sont flasques, avec perte du réflexe rotulien (obs. 13 et 18), et s'étendent au rectum et à la vessie (obs.

12 et 18), avec décubitus précoce (obs. 18) et sans anesthésie concomitante.

Cet ensemble de caractères indique nettement la polymyélite antérieure aiguë. J'emploie le terme polymyélite sans rien préjuger sur la nature de la lésion sur laquelle je reviendrai dans un prochain travail.

Il faut ajouter, cependant, que la lésion ne se limite pas aux cellules motrices : les paresthésies qui précèdent les paralysies, les douleurs qui les accompagnent et les anesthésies qui peuvent survenir tardivement (obs. 14), prouvent qu'à un degré variable toute la substance grise est atteinte, et que la lésion peut aboutir à une polymyélite totale.

Les paralysies rabiques sont si bien d'origine spinale que les convulsions dyspnéiques (obs. 1 et 6) ou asphyxiques (obs. 12) ne s'étendent pas aux membres paralysés.

Faut-il insister sur ce que la marche de l'affection exclut toute origine périphérique, musculaire ou nerveuse? Non, sûrement.

Ce point acquis, une conclusion importante s'impose.

Nous avons prouvé (obs. 1 à 10) que la paralysie du début choisit avec une fréquence, qui ne peut pas être fortuite, les membres mordus.

Par conséquent, la lésion centrale se rattache à la cause périphérique, et le virus rabique, pour venir léser exactement les cellules motrices correspondantes, doit passer par les tubes nerveux. Nous devons donc conclure à la propagation du virus rabique par les nerfs. Cette idée n'est pas neuve : elle était depuis longtemps émise par divers auteurs et notamment par M. le Dr Duboué qui l'a développée avec beaucoup de talent[1].

Mais ce n'était qu'une simple hypothèse infirmée d'ailleurs par certaines expériences de MM. Pasteur, Chamberland et Roux. Mes observations lui apportent une démonstration clinique.

Une fois cette propagation du virus admise, nous sommes

1. *De la physiologie pathologique et du traitement rationnel de la rage, Paris*, 1879. Inutile d'ajouter que ne m'étant qu'accidentellement rencontré avec M. Duboué, je suis loin d'accepter ses autres vues théoriques, comme, par exemple : l'exclusion absolue de la voie sanguine, le cheminement du virus par le cylindre-axe, la localisation exclusive de la maladie dans le bulbe et la protubérance, l'explication des paresthésies par la répercussion de l'action virulente dans les ganglions vertébraux, l'explication de l'innocuité de beaucoup de morsures par la virulence de la salive d'un seul côté, la thérapie par le bromure de potassium, etc.

conduits à une autre conclusion, beaucoup plus importante que la première.

Le virus rabique n'agit que sur les cellules nerveuses, mais il ne les tue pas toujours; il ne produit ordinairement qu'une lésion fonctionnelle limitée et passagère.

Nous avons vu que le virus rabique se cultive dans les nerfs, où rien ne trahit sa présence. Il envahit ensuite la moelle et ne produit ordinairement que des paresthésies ou des douleurs, ou encore de l'engourdissement, une sensation de refroidissement, des secousses musculaires dans les membres correspondants, et rarement des paralysies. Il affecte souvent aussi les cellules trophiques en produisant des démangeaisons constatées chez les animaux, et d'autres troubles dans les cicatrices. Mais, pour nos moyens cliniques ordinaires, son action ne devient généralement évidente que dans les centres extrêmement sensibles et dont le fonctionnement ne peut être entravé un instant, sans manifestations graves: centre respiratoire, psychique, génital.

Et cette lésion même des centres les plus sensibles n'est souvent que passagère, et n'est pas du tout fatalement progressive (obs. 18, 19 et 20). Elle peut disparaître sans causes appréciables (obs. 1, 4, etc.), ou sous l'influence des agents les plus divers (voir obs. 22, 23 et 24). Même la paralysie peut, comme j'ai vu chez Schajowitch (obs. 1), se rétablir dans le courant de la maladie, et diminuer de degré sous l'influence de l'excitation psychique. Sur un chien, inoculé de rage, au laboratoire de M. Pasteur, la maladie débuta par la paraplégie. Pendant plusieurs jours la paralysie ne fit aucun progrès ; bientôt même elle alla en diminuant et disparut complètement. Quinze jours plus tard, cet animal fut pris de nouveau de paralysie et de fureur, et il succomba à la rage. (Renseignements fournis par M. Roux.) Voir aussi obs. 30.

Cela dit, revenons à la rage paralytique.

L'observation clinique, d'accord, du reste, avec l'expérience, nous montre que la forme paralytique est produite par une grande quantité de virus [1].

Ce n'est sans doute pas le seul facteur de la forme paraly-

1. Je ne m'arrêterai pas à réfuter la vieille superstition, combattue déjà victorieusement par Trousseau, superstition qui, méconnaissant toute la pathologie nerveuse, affirmait l'identité des symptômes, chez l'homme malade, avec ceux présentés par

tique, mais il est tout naturel que les grandes quantités de virus réussissent à produire des lésions plus marquées (paralysies) que les petites (paresthésies).

D'un autre côté, nous avons vu qu'une prédisposition individuelle semble être donnée par les maladies du système nerveux. Et des faits nombreux prouvent que l'action rabique dépend de l'état du système nerveux.

J'ai déjà parlé du cas de Schajowitch. Plusieurs fois on a constaté l'éclosion de la rage à la suite d'une émotion psychique. M. Bouley cite un chien devenu rabique après son immersion dans l'eau. Je connais un cas identique chez l'homme (voir obs. 25 et aussi 4). Dans la pathologie comparée aussi, on peut retrouver ce fait que la rage paralytique est favorisée par la prédisposition individuelle. Ainsi les lapins, — les plus sujets des animaux à la rage, — ont presque exclusivement la forme paralytique ; les chiens, — beaucoup plus réfractaires, — ont souvent la rage furieuse, qui devient prédominante chez l'homme, dont la réceptivité est encore moindre. Et il est tout naturel que l'action du virus soit plus marquée, et que les lésions les plus profondes (paralysies) soient produites dans le système nerveux le moins résistant.

Il nous reste un dernier doute à lever.

La forme paralytique, qui résulte d'une quantité de virus et d'une réceptivité plus grandes, — emploie plus de temps pour tuer que la rage ordinaire. C'est que nous ne remarquons cette dernière que quand les centres vitaux sont déjà envahis par le virus (hydrophobie, etc.)

Quand on réussit à découvrir la première manifestation du virus dans les centres nerveux, on trouve alors une durée très longue de la maladie (dans l'obs. 28, — 17 jours : voir aussi obs. 28 et 29).

De l'ensemble des faits précédents il résulte que tout le système nerveux, — depuis le lieu de la morsure, devient passagèrement le siège de la culture du virus rabique et que cette culture n'apporte généralement que des troubles, comparativement légers, aux fonctions des cellules nerveuses.

l'animal cause de la maladie. Cette erreur qui faisait, dans le temps, aboyer les hommes hydrophobes et qui voyait l'hydrophobie chez les chiens enragés, a été jugée, bien avant mes recherches, par les expériences du laboratoire de M. Pasteur.

Je ne m'arrêterai pas à l'application de la nouvelle pathogénie rabique aux questions de l'immunité et des vaccinations préventives[1]; mais elle a une conséquence pratique que je ne puis ne pas signaler.

« Une fois déclarée la rage se termine toujours par la mort. » (M. Brouardel.)

Ce verdict, — conséquence naturelle de l'ancienne conception de la rage, — arrache les armes aux médecins.

Notre rôle médical « peut se résumer ainsi : défendre tout ce qui pourrait provoquer les spasmes, calmer et endormir le malade, si la chose se peut faire ». (M. Brouardel.)

« Une fois la rage déclarée on doit recourir aux narcotiques. » (Eichorst-Manuel, 1885.)

Et si cette mort fatale n'était aussi qu'un préjugé ?

« Presque tous les auteurs, dit M. Brouardel, signalent des exemples de guérison de la rage. Mais avec Trolliet, Virchow, Grisolle, etc., nous doutons fort de leur authenticité. »

M. Reder dit : « Le pronostic de la maladie déclarée est si décidément défavorable que plusieurs auteurs ont tout à fait nié la possibilité de la guérison et ont vu dans la mort la preuve de l'exactitude du diagnostic. » Mais il ajoute : « On trouve cependant, quoique très épars dans la littérature, des cas incontestables de la rage humaine guérie. »

Il en cite cinq, comme tout à fait probants.

La possibilité de la guérison résulte aussi de notre conception, qui nous montre la rage chez l'homme moins grave que chez le chien, pour lequel cependant il existe des cas incontestables de guérison. (*Voir* Bouley.)

Cette possibilité une fois admise, la conduite du médecin acquiert une grande importance. Il doit cesser d'aider le virus par la morphine, il doit au contraire aider le système nerveux dans sa lutte contre le virus envahissant, il doit aider l'organisme à supporter l'arrêt momentané des fonctions vitales (par ex. respiration artificielle).

1. Dans une communication à la Société médicale d'Odessa (juin 1886), j'ai développé la théorie de l'incubation nerveuse latente pour expliquer les résultats des inoculations préventives. Il y aurait d'importantes modifications à y apporter.

QUELQUES CAS ÉCLAIRANT LES PRINCIPES PRÉCÉDENTS

Observation 21, *prise par M.* Auguste Nicolas, *communiquée par M.* Peter à l'Académie de médecine, 1887, p. 56.

Sodini (Bernard), 46 ans, mordu le 12 octobre 1886 par un chien enragé, trois morsures à la partie interne et postérieure de la jambe droite. Vacciné du 21 octobre au 31 octobre. *Le* 20 *novembre* au matin les douleurs au niveau des morsures reparaissent et s'accusent de jour en jour jusqu'au 23. Pendant ces trois jours, les régions inoculées sont le siège de douleurs aiguës à pointe dirigée vers le cœur (ainsi se présentent, chez les inoculés, les douleurs en ceinture de la rage paralytique). Le malade ne dort pas la nuit.

Le 23 *novembre,* pendant la nuit, les douleurs dans la jambe mordue sont lancinantes et s'irradient jusque vers la partie supérieure de la cuisse. Il y a oppression, courbature générale, inappétence. Les yeux sont hagards et la parole est un peu difficile. Sentiment léger de répulsion pour les liquides « Pas de fièvre. Pouls, 84. T = 38, 2 ». (!), etc. Mort le 24 novembre, à six heures du matin.

Observation 22. — Magendie injecta 9 kilos d'eau dans une veine superficielle du bras d'un hydrophobe. Le calme revint, le nombre des pulsations tomba de 180 à 80 et le malade put boire. Bientôt il rendit 500 grammes d'urine et put se lever. Tous les mouvements étaient accompagnés d'un tremblement convulsif sensible à la main appliquée sur les masses musculaires. Le malade est mort le neuvième jour. (Brouardel, *l. c.*)

Observation 23. — « Le médecin italien Guala injecta sous la peau d'un garçon hydrophobe de 12 ans du sulfate de quinine, trois grammes dans la journée. Un calme étonnant est survenu; le malade put boire sans aucune gène et était plein d'espérance. Mais tout d'un coup le pouls et la température s'élevèrent et ce garçon est mort, sans que l'hydrophobie revînt, avec les symptômes de la paralysie du pneumogastrique. » (Reder, *l. c.*)

Observation 24. — Troilliet et Villermé (Dict. en 60 vol.) citent le cas du Dr Schoolbred, où le malade fut saigné jusqu'à la syncope. Revenu à la connaissance, il n'avait plus d'hydrophobie.

Observation 25. — Potapkine, garçon de 10 ans, mordu en plusieurs endroits de la tête et aux mains, a subi le traitement simple à Odessa et est revenu au gouvernement d'Orel. Un jour ses camarades, par raillerie, l'ont jeté dans l'eau. Retiré de l'eau, il devint hydrophobe et mourut de rage ordinaire.

Observation 26. — Troilliet et Villermé citent le cas suivant : « Claude Abeille, mordu par une louve enragée, se croyait à l'abri du sort de ses compagnons, tous morts de la rage depuis près de neuf mois. Par hasard

il reçoit un coup sur la cicatrice de la morsure, qui se rouvre à l'instant et devient douloureuse. La douleur, le spasme raidissent le membre, et se fixant bientôt à la gorge, amènent l'hydrophobie et la mort. »

Observation 27, du Dr Peiser (*Medicinisches Centralblatt*, 1867, p. 592).

Le 10 *avril* 1864, un homme de 23 ans fut mordu à la jambe gauche par un chien, qui ne lui a fait qu'une légère égratignure. 4 mois et demi plus tard, le 19 août, les manifestations d'un désordre général se sont montrées : frissons répétés et caractère psychique changé. Le 29 apparurent, avec le pouls dur, à 120, les convulsions des extrémités et du tronc; les pupilles dilatées, réagissant pourtant à la lumière; perte de conscience, déglutition difficile, crampes du visage, désir de mordre et aboiement. Les compresses froides ont apaisé le malade, mais le jour suivant, quand les phénomènes ont repris leur violence, elles ne furent plus supportées, et produisaient des convulsions violentes; le bruit le plus faible déterminait des accès de fureur. La grande excitabilité réflexe, qui, à la tentative de boire, s'élevait jusqu'à l'opisthotonos, ne diminue que vers la nuit après les inhalations de chloroforme. Tous les symptômes se renouvelèrent le jour suivant et se sont maintenus jusqu'à la mort, le 5 septembre. Deux fois seulement la conscience s'était rétablie, et de temps à autre le malade pouvait boire une gorgée de potion ou toute autre boisson. La mort est venue après du délire; l'autopsie n'a pas été faite. Le traitement se borna au calme extérieur et aux inhalations de chloroforme; la morphine, prescrite à l'intérieur, n'a pu être avalée.

Observation 28, *citée dans l'article Rage Humaine*, au Dictionnaire *de M*. Jaccoud.

« Sanson rapporte un cas dans lequel on observa, durant les trois semaines qui précédèrent les crises d'hydrophobie, outre la céphalalgie et l'insomnie, une anorexie très accusée, des alternatives de frisson, de chaleur et de malaise précordial. »

Observation 29, du Dr Am. Doléris, dans l'article précédent.

Une jeune femme, longtemps avant l'apparition de l'hydrophobie, fut prise d'un dérangement marqué des facultés mentales, d'accès de mélancolie alternant avec la folie hystérique. Après sa mort seulement on a su que le chien qui l'avait mordue était enragé.

Observation 30, du Dr Massmann. (*Deut. med. Woch.*, 1879.)

Un homme fut mordu à la nuque, dans les premiers jours de mai 1874, par un chien enragé. Le 19 décembre il devint malade; le lendemain, rage confirmée; hydrophobie, spasmes respiratoires, agitation, etc. Les symptômes s'atténuent peu à peu et ils ont complètement disparu le 28 décembre. Le malade est très faible, mais il reprend ses forces et se remet au travail. Le 21 janvier il est repris de dyspnée, d'hydrophobie, etc., et il meurt le 22 janvier.

SUR LA VACCINATION INTENSIVE

DES CHIENS INOCULÉS DE LA RAGE PAR TRÉPANATION

Par M. le Dr BARDACH

Sous-directeur de l'Institut bactériologique d'Odessa.

M. Pasteur a communiqué à l'Académie des sciences, dans la séance du 2 novembre 1886, un nouveau perfectionnement de la méthode d'inoculation préventive, qui peut être appliqué sans aucun danger et avec beaucoup de chances de succès, même dans les cas de morsure ou d'inoculation expérimentale où l'organisme est presque infailliblement menacé de succomber à l'hydrophobie. Déjà au mois d'août 1886, M. Pasteur avait prévenu M. le Dr Gamaléïa de la possibilité d'obtenir dans un terme très court l'immunité chez des chiens, par inoculations successives et précipitées de moelles à virulence progressive, datant de dix jours jusqu'à celles du jour même. On fait toutes les inoculations dans la durée d'une journée et on les réitère le surlendemain.

D'un autre côté, l'on sait que MM. Pasteur et Roux ont trouvé une méthode expérimentale d'inoculation rabique qui donne, grâce à sa précision, les résultats les plus brillants ; cent pour cent de réussites. Cette méthode est l'inoculation par trépanation sous la dure-mère. La rage chez les chiens, ainsi inoculés, a une période d'incubation d'à peu près 14 jours. Bien entendu, la vaccination chez des chiens à période d'incubation aussi courte, pour être préventive, doit être terminée aussi tôt que possible.

Ayant le moyen de conférer l'immunité aussi rapidement par la méthode intensive de M. Pasteur, il était bien naturel de vouloir éprouver l'effet des vaccinations intensives sur des chiens, inoculés par trépanation. C'est pourquoi j'ai entrepris sur ce sujet, depuis le mois de septembre, une série d'expériences que j'ai poursuivies pendant deux mois et que je vais tout de suite résumer.

Le 14 septembre, j'ai inoculé à trois chiens adultes bien portants une demi-seringue du bulbe, délayé en liquide stérilisé, d'un lapin inoculé du virus rabique de loup (incubation

de 11 jours, 5e passage). Le 15, je commençais le traitement de deux des chiens, le troisième me servant de contrôle ; les vaccinations se faisaient chaque deux heures [1]. On procéda de même le 17. Depuis le 18 jusqu'au 24 on fit journalièrement le matin et le soir deux vaccinations, allant jusqu'à la moelle d'un seul jour ; chaque inoculation était faite avec une seringue pleine de moelle délayée dans du bouillon stérilisé [2].

Le chien de contrôle tomba malade le 22, c'est-à-dire après huit jours, et succomba à la rage furieuse deux jours après. Les deux chiens traités sont jusqu'à présent en bonne santé et se trouvent dans le chenil de l'Institut antirabique d'Odessa.

Le 20 octobre, on inocula sous la dure-mère de cinq chiens adultes et bien portants, une demie-seringue de bulbe délayé de lapin (ce dernier était inoculé avec du virus de chien, 15 jours d'incubation, 2e passage). Un de ces chiens avait été vacciné avec une série de moelles, comprenant jusqu'à celles d'un jour ; les autres ne l'étaient point.

Le 3, après 14 heures, on commença à vacciner trois de ces chiens ; le quatrième (non vacciné) fut réservé comme animal de contrôle ; le cinquième, ayant été inoculé préventivement, ne fut pas non plus traité. Le 12 octobre, les vaccinations furent terminées. Un des chiens traités tomba malade le 10, un autre le 11 ; tous les deux succombèrent à la rage paralytique et moururent le 12 et le 13. Le 13, le chien de contrôle fut pris de rage furieuse et succomba le 15.

Ainsi, dans cette expérience, deux chiens survécurent sur cinq ; l'un d'eux étant préservé préalablement, l'autre étant traité après l'inoculation par trépanation.

Le 10 octobre, à huit heures du soir, on inocula deux chiens adultes et bien portants par deux divisions pleines de la seringue Pravaz d'un bulbe de lapin délayé en liquide stérilisé (le lapin était inoculé par virus de loup, huitième passage, incubation de

1. A 6 h. mat. injection de moelle de 10 jours ; à midi, moelle de 8 jours ; à 2 h. soir, moelle de 6 jours ; à 4 h., moelle de 4 jours ; à 6 h., moelle de 2 jours ; à 9 h., moelle de 1 jour.

2. Dans toutes les expériences suivantes, l'ordre des vaccinations était le même, savoir : deux séries d'inoculations pour ainsi dire extraordinaires dans l'intervalle de deux jours et ensuite la série ordinaire depuis des moelles de 14 jours, jusqu'à celles d'une seule journée, inoculées deux fois par jour.

11 jours). Le 11 (14 heures après l'inoculation), on commença a faire les inoculations préventives à l'un des chiens, l'autre étant réservé comme animal de contrôle. Le 20 les vaccinations étaient terminées. Le chien de contrôle fut pris le même jour de rage paralytique et succomba le 22. Le chien vacciné est vivant jusqu'à présent.

Le 16 octobre, à huit heures du soir, on inocula, sous la dure-mère de quatre chiens adultes et bien portants, 2 divisions de la seringue Pravaz d'un bulbe de lapin délayé en liquide stérilisé. Le lapin était inoculé par du virus canin (3e passage, 14 jours d'incubation). Le 17, on commença à vacciner trois des chiens, le quatrième étant réservé comme animal de contrôle. Le traitement fut terminé le 26. Ce même jour, le chien de contrôle et l'un de ceux qui avaient été soumis au traitement tombèrent malades; ce dernier succomba à la rage furieuse, le chien de contrôle à la forme paralytique; ils moururent le 27 et le 28. Des deux autres chiens soumis au traitement, l'un tomba malade le 26 octobre, c'est-à-dire après 46 jours, il mourut en trois jours. Le lapin, inoculé avec son bulbe tomba malade après 13 jours, ce qui prouve que le chien était mort du virus inoculé par trépanation. Le dernier de ces chiens soumis au traitement est encore vivant.

Le 21, à huit heures du soir, on inocule sous la dure-mère de huit chiens adultes et bien portants deux divisions de la seringue Pravaz de bulbe de lapin délayé en liquide stérilisé (le lapin était inoculé avec du virus canin, 3e passage, incubation de 14 jours). Deux de ces chiens furent réservés au contrôle, tandis que les six autres furent soumis le 22 octobre, c'est-à-dire 14 heures après l'inoculation, à des vaccinations terminées le 1er novembre. Le 30 octobre, un des chiens de contrôle tomba malade de la rage furieuse ; le 31 octobre, l'un de ceux qui avaient été traités succomba a la même forme rabique; le second chien de contrôle tomba malade le 1er novembre de rage paralytique ; le 2, ce fut encore un des chiens vaccinés qui succomba à la rage furieuse. Ainsi, des six chiens soumis au traitement, quatre restent vivants.

Dans toutes ces expériences, après la mort des chiens de contrôle et de ceux qui avaient été traités, on inocula leur virus sous la dure-mère des lapins ; ceux-ci succombèrent tous après une période d'incubation de 11-12-13 et 14 jours, ce qui

prouve, que pas un des chiens n'avait été tué par les inoculations vaccinales.

Mes expériences comprennent ainsi 21 chiens, dont six me servirent de contrôle ; par suite, 15 chiens furent soumis à des vaccinations intensives ; 9 d'entre eux (c'est-à-dire 60 °/₀ survécurent. D'un autre côté, l'inoculation sous la dure-mère sans vaccinations préventives donne une mortalité de 100 °/₀. Il en résulte que même dans ces cas, où le virus est mis en communication directe avec le système nerveux, les vaccinations intensives, faites après l'inoculation, rendent l'organisme réfractaire dans la majorité des cas.

Je suis très heureux que mes expériences, commencées au mois de septembre, grâce à l'amabilité de M. Pasteur, puissent venir à l'appui des recherches qu'il cite à la fin de sa communication du 2 novembre.

NOTE SUR UN MOYEN DE CONSERVER LES MOELLES RABIQUES AVEC LEUR VIRULENCE

Par E. Roux.

Il arrive très souvent que l'on envoie au laboratoire la tête ou les centres nerveux des chiens qui ont mordu des personnes, pour que l'on constate, par inoculation du bulbe, la rage de l'animal. En été, les pièces qui sont ainsi expédiées arrivent presque toujours dans un état de putréfaction tel qu'il est impossible d'en tirer parti. Un moyen très simple de les conserver en bon état, sans faire disparaître leur virulence, est de les placer dans de la glycérine à 30° bien neutre.

La glycérine ne détruit pas le virus rabique, elle est sans action sur lui, comme sur beaucoup d'autres virus. Nous avons pu conserver ainsi des bulbes de lapins enragés pendant quatre semaines à la température ordinaire, et les inoculer ensuite. La rage s'est montrée sur les animaux qui avaient reçu la matière rabique conservée dans la glycérine aussi rapidement que si elle avait été fraîche.

A une température élevée, la virulence ne se conserve pas aussi longtemps. Mais, en tous cas, les centres nerveux mis dans la glycérine pourront toujours arriver à temps et en état suffisant pour que l'on puisse constater leur virulence.

REVUES ET ANALYSES

Action de la lumière sur les microbes, par Downes et Blunt, *Proceed. Roy. Soc.* t. XXVI, p. 488, 1877, et t. XXVIII, p. 199, 1878. — Tyndall, *Brit. Assoc.* 1881. — Jamieson, *Roy. Soc. of Victoria*, juin 1882. — Gladstone et Tribe, *Jour. chem. soc.* 1883. — Duclaux, *Comptes rendus*, t. C et CI. — Arloing, *Comptes rendus*. t. C. et CI, et *Archives de physiol.* 1886. — Downes, *Procced. Roy. Soc.* 1886, p. 14. — Straus, *Société de Biologie* 1886, p. 473.

L'étude de l'action de la lumière sur les microbes peut être faite à deux points de vue différents. On peut d'abord l'envisager en bloc, telle qu'elle s'exerce dans la nature, sur les cellules vivantes qui se présentent à son action à l'état de poussières sèches, ou immergées dans des liquides plus ou moins nutritifs. C'est alors faire l'étude de la lumière comme agent hygiénique et mesurer son degré d'importance sous ce rapport. Mais on peut aussi, une fois cette influence de la lumière devenue manifeste, en chercher le mécanisme, les facteurs dont elle dépend ou qu'elle met en jeu, l'étudier comme un phénomène physique quelconque. Ces deux points de vue se prêtent un mutuel secours, mais ils sont différents, et nous devons les séparer pour donner à cette revue critique la clarté et la précision nécessaires.

Qu'il y ait, sans cesse en action dans l'air, une cause de destruction des germes de microbes, c'est ce qui pouvait être prévu depuis que M. Pasteur d'abord, puis M. Miquel par ses patientes numérations, avaient prouvé que si l'air renferme des cellules vivantes, il en contient bien plus encore de mortes et d'incapables de se reproduire. Mais à quel agent rapporter cette destruction que tout annonçait devoir être rapide ? C'est à MM. Downes e Blunt qu'il faut rapporter l'honneur d'avoir montré, les premiers, le rôle important que jouait la lumière dans ce phénomène. Des tubes, contenant un liquide sucré et minéral, rapportés à l'étuve après une durée plus ou moins longue d'exposition au soleil, y restent stériles, pendant que d'autres tubes tout pareils, exposés à côté des premiers, mais dans une enveloppe de plomb qui les protège contre l'action de la lumière sans les protéger contre l'action de la chaleur solaire, se peuplent au bout de quelques jours d'étuve. Le liquide insolé n'a pourtant pas perdu ses qualités nutritives, car ensemencé à nouveau il se trouble. Ce sont donc les germes qu'il contient qui ont été frappés. Leur degré de résistance semble du reste variable suivant les espèces, et est plus grand quand ils sont plongés dans l'eau pure que lorsqu'ils sont immergés dans un liquide nutritif.

Le seul côté faible de ces expériences était la nature du liquide nutritif employé. Cette solution de sucre, de tartrate d'ammoniaque et de sels minéraux, dite de Pasteur, parce qu'elle a été employée par M. Pasteur dans ses premiers travaux, de même que la liqueur dont Cohn a donné depuis la formule et qui porte son nom, sont, nous le savons aujourd'hui, des liquides nutritifs très médiocres, dont on peut se servir pour certains usages, mais qui, nourrissant péniblement les microbes déjà adultes, en pleine possession de leur activité vitale, sont encore plus impropres au travail délicat de la germination de la spore. Il faut, à tout être vivant, à ses débuts, des conditions étroites de nutrition et de milieu que la liqueur de Pasteur ne réalisait pas dans les expériences de MM. Downes et Blunt. En ajoutant son infériorité propre à l'infériorité évidente qui résultait de l'exposition au soleil, elle pouvait bien paralyser le développement des jeunes, tout en restant capable de nourrir les adultes; mais l'expérience ne prouvait pas que les germes inertes fussent morts, elle prouvait tout au plus qu'ils étaient très malades.

Pour établir nettement l'influence hygiénique de la lumière, il fallait mesurer les temps nécessaires pour tuer les microbes insolés, pour les rendre incapables de se développer même dans le liquide qui convient le mieux à leur rajeunissement. Il fallait, par suite, renoncer aux ensemencements spontanés ou incertains de MM. Downes et Blunt, pour recourir à des microbes bien définis et bien connus dans leurs propriétés. C'est ce qu'ont fait, séparément, MM. Arloing et Duclaux, le premier en opérant sur le Bacillus anthracis, le second sur certaines bacilles ferments de la caséine et sur des micrococcus pathogènes.

M. Duclaux s'est surtout préoccupé du côté pratique de la question, et de ses expériences on peut conclure :

1° Que le degré de résistance au soleil des spores de divers bacilles est variable avec l'espèce du bacille, et pour un même bacille, avec la nature du liquide dans lequel il a été cultivé ;

2° Que ce n'est guère qu'au bout d'un mois d'exposition que ces spores, conservées à sec dans un ballon de verre, commencent à devenir incapables de se développer dans le milieu le mieux approprié ;

3° Que les coccus, chez lesquels on ne connaît pas de spores, sont plus rapidement tuées que les spores de bacilles ;

4° Que ces coccus sont moins résistants, insolés à l'état sec, que lorsqu'ils sont contenus dans un liquide de culture ;

5° Que la mort de tous les microbes est d'autant plus rapide que l'insolation est plus forte, et beaucoup plus prompte, même sous un soleil faible, qu'à l'obscurité ou à la lumière diffuse.

La durée minimum de la résistance a été, dans ces expériences, de 12 heures d'insolation environ, en juillet, pour des micrococcus. La durée maximum, de deux mois, pour des spores de bacilles, insolées à sec en août et septembre. Les nombres maximum sont plus grands que ceux qu'on peut conclure en moyenne des expériences de MM. Downes et Blunt, ce qui s'explique si on se rappelle que dans ces expériences, les spores n'étaient sans doute pas tuées. Mais les nombres minimum sont aussi

supérieurs à la plupart de ceux de M. Arloing, et la différence s'accuse encore plus quand on entre dans ce détail, comme on va le voir.

Opérant sur une espèce pathogène bien connue, M. Arloing s'est préoccupé avec juste raison de faire marcher de pair l'étude des variations de la virulence avec celle des variations de vitalité produites par la lumière. Il a constaté que la lumière du gaz suffit à retarder l'évolution des spores ensemencées dans un milieu nutritif, mais n'altère pas sensiblement leur virulence, même au bout de plusieurs générations. Celle du soleil gêne au contraire notablement le rajeunissement des spores et le développement du bacille. De plus elle transforme graduellement les cultures en une série de vaccins graduellement atténués.

En outre, et c'est ici que nous retrouvons, sur le terrain commun aux deux mémoires, les différences dont nous parlions tout à l'heure, la durée de l'insolation n'a pas besoin d'être longue. Deux heures d'exposition au mois de juillet, par une température comprise entre 35° et 39°, suppriment toute végétabilité dans des cultures en bouillon de poule, fraîchement ensemencées avec des spores de Bacillus anthracis. C'est beaucoup moins que ce qu'exigent des micrococcus adultes, dans les expériences de M. Duclaux.

Comme, d'un autre côté, il faut, d'après M. Arloing, et dans des expériences conduites de la même façon, 27 à 30 heures d'insolation pour frapper de stérilité du mycélium du même bacille en plein développement, on est amené à conclure que la spore est plus sensible que l'être adulte vis-à-vis de l'influence solaire, tandis qu'elle nous apparaissait comme beaucoup plus résistante vis-à-vis de toutes les autres influences nocives étudiées jusqu'ici.

Cette contradiction a paru surprenante, et on a cherché à l'expliquer. L'idée la plus naturelle était que les spores ensemencées commençaient à germer malgré les rayons solaires, dont le jeune mycélium, issu des spores, subissait au contraire rapidement l'influence. Conformément à cette idée, M. Straus a montré que la résistance des spores est plus grande quand elles sont immergées dans l'eau pure où aucun acte végétatif ne se produit, que dans un bouillon nutritif où on a le droit de supposer que ce travail commence en deux heures, puisqu'il est en pleine activité au bout de 12 heures. C'est un résultat analogue à celui qu'avaient signalé MM. Downes et Blunt. Mais M. Arloing a obtenu la mort des spores après une heure d'exposition à la lumière électrique, les spores étant maintenues en contact avec la glace, et par conséquent à une température qui y paralyse tout commencement de développement. Le mécanisme de l'action est sans doute plus profond, et nous y reviendrons tout à l'heure, quand nous aurons abordé le côté scientifique de cette action de la lumière.

En envisageant la question sous cette face, il y a tout d'abord à se demander dans quelle partie du spectre se localise surtout cette action. M. Arloing a étudié cette question, mais n'y a pas fait de réponse bien précise. A propos de la lumière du gaz, il accuse à la fois l'influence du spectre chimique et du spectre lumineux, mettant à peu près hors de cause le spectre calorifique. A propos de la lumière solaire, il met à son tour

hors de cause le spectre chimique, ce qui semble devoir le conduire à attribuer toute l'action au spectre lumineux. Mais après une expérience infructueuse, dans laquelle sept tubes ensemencés et exposés pendant 4 heures dans les sept couleurs du spectre se sont montrés également féconds, M. Arloing est conduit à n'attribuer l'action suspensive de la lumière à aucune des couleurs du spectre en particulier, et à en faire l'apanage de la lumière complète. Ce n'est pas une conclusion.

Ces expériences paraissent avoir échoué pour avoir été faites avec un liquide trop bien approprié à la culture du bacille, que n'ont pu stériliser des lumières aussi peu intenses que celles des couleurs étalées d'un spectre, surtout pour des durées d'exposition aussi courtes que celles qui ont été utilisées. A cet égard, le liquide nutritif employé par MM. Downes et Blunt, qui ajoute son infériorité propre aux infériorités déterminées par l'expérience, paraît préférable pour apprendre à localiser l'action, que MM. Downes et Blunt attribuent à peu près exclusivement aux rayons chimiques.

Si on ajoute à cette notion cette autre, résultat expérimental des mêmes savants, que la lumière est inerte quand elle agit sur des germes exposés dans le vide, on se trouve conduit à la conclusion qu'il s'agit là d'un phénomène d'oxydation.

MM. Downes et Blunt rapprochent en effet ces phénomènes de l'action comburante, connue depuis Wittstein, que la lumière exerce sur les solutions d'acide oxalique, et de l'action destructive (celle-ci découverte, je crois, par eux) que subit dans les mêmes conditions la diastase inversive du sucre. C'est là une idée des plus justes, et en cherchant dans cette direction, j'ai vu que la lumière agit, sur la plupart des corps organiques, assez rapidement pour amener soit dans le milieu nutritif du microbe, soit dans la substance même de ce microbe, des transformations chimiques capables de se traduire par un phénomène vital.

Ce n'est pas le lieu, dans ce journal, de développer les arguments d'ordre chimique qui peuvent servir à appuyer cette thèse. Je me contente d'en tirer une explication plausible de la mort rapide des spores dans un liquide nutritif, comparée à leur mort plus lente dans l'eau pure, à la mort plus lente encore du mycélium en voie de reproduction. Les conditions de rajeunissement d'une espèce vivante quelconque sont, tout le prouve, infiniment plus étroites que celles de l'espèce adulte. Or deux heures d'insolation suffisent parfaitement à amener dans ce liquide, ou dans la substance de la spore, ou encore dans les deux, des oxydations d'où peut résulter un changement de composition ou même seulement de réaction capable d'arrêter toute évolution. Dans l'eau pure, il n'y a plus d'oxydation des matériaux du liquide; dans le mycélium, la résistance à ces oxydations est physiologiquement plus grande, puisque le Bacillus anthracis est un aérobie. En tout cas il y a là une expérience à tenter, que nous signalons aux savants outillés pour la faire, et c'est aussi probablement dans des phénomènes de cet ordre, dans des différences dans la rapidité d'oxydation, qu'on trouvera l'explication des différences dans les résultats de M. Arloing et de M. Duclaux.

Au point de vue de ces Annales, nous en restons à cette conclusion : L'action hygiénique de la lumière est liée à la présence de l'oxygène.

Laissons donc entrer largement partout l'air et le soleil. C'est là une maxime bien ancienne, mais si les mots sont vieux, l'idée qu'ils revêtent est nouvelle, et doit se traduire par des formules et des préceptes hygiéniques nouveaux. Il n'en faut pas moins pour le progrès, mais il n'en faut pas davantage.

E. Duclaux.

Sur une modification apportée au procédé de « culture sur plaque » de M. Koch pour l'isolement et la détermination quantitative des microorganismes, par M. E. Esmarch (*R. Koch und Flügge's Zeitschrift für Hygiène*, 1886, *Bd I, Helt* 2, *p.* 293-301).

Le procédé de culture sur plaque de M. Koch, malgré sa grande commodité, nécessite une certaine dépense d'outillage, de temps et d'habileté. M. E. Esmarch l'a avantageusement simplifié de la façon suivante.

Il se sert du tube à essai ordinaire stérilisé, renfermant de la gélatine nutritive et bouché par un tampon de ouate. On liquéfie la gélatine à une douce chaleur, et on y sème avec le fil de platine ou une pipette stérilisée une trace du liquide à examiner (eau, sang, pus, etc.) ; on replace le tampon de coton et on agite lentement deux ou trois fois, de façon à répartir également les germes dans la gélatine.

A ce moment, si l'on continuait à suivre le procédé de M. Koch, il faudrait verser le contenu du tube à la surface d'une plaque de verre stérilisée, où il ferait prise et où l'on verrait ultérieurement se développer les colonies isolées des germes ensemencés.

M. Esmarch eut l'idée de répartir uniformément sur la surface interne du tube à essai la gélatine qu'il contient, de l'y laisser se solidifier et d'utiliser « la plaque enroulée » ainsi obtenue comme les plaques ordinaires. La répartition uniforme de la gélatine s'obtient facilement en laissant le tube horizontalement maintenu, flotter dans de l'eau très froide, en même temps qu'on lui imprime un mouvement rapide de rotation. L'orifice du tube est obstrué, par dessus le tampon de coton, par une coiffe de caoutchouc, pour empêcher la pénétration de l'eau. Si l'eau est suffisamment froide, la gélatine fait prise au bout de 15 à 20 secondes. On se servira de préférence de tubes à essai très larges, afin d'obtenir une surface de gélatine étendue; la quantité de gélatine à employer est, comme d'habitude, d'environ 10 centimètres cubes. La gélatine une fois prise, on retire le tube de l'eau et on enlève la calotte de caoutchouc. — Du reste, on peut encore obtenir plus simplement la solidification du manchon de gélatine en plaçant le tube, horizontalement maintenu, sous le filet d'eau du robinet et en lui imprimant un mouvement rapide de rotation ; on peut alors se passer de la coiffe de caoutchouc.

Au bout de quelques jours, suivant la température, on voit apparaître, à la face interne du tube, les colonies bactériennes qui se comportent absolument comme celles qu'on observe sur les plaques ordinaires. On peut les examiner à la loupe ou, avec un faible grossissement, au microscope ; dans ce dernier cas, il est bon d'employer un diaphragme à petite ouverture, pour éviter les réflexions latérales et le flou des contours résultant de la courbure des parois du tube. Si l'on veut prélever une parcelle d'une colonie

pour l'examiner au microscope ou la semer, on se servira d'une aiguille de platine, comme à l'ordinaire; cette recherche peut se faire aussi aisément au microscope, l'aiguille pouvant être appliquée contre le rebord de l'ouverture du tube, ce qui a l'avantage de donner un point d'appui facilitant la manipulation.

Un réel avantage de ce mode de culture est de permettre l'inspection à volonté des colonies et l'introduction du fil de platine sans que les germes de l'air puissent tomber à la surface de la nappe de gélatine, ce qui, comme on sait, ne laisse pas que d'être un inconvénient sérieux pour les cultures sur plaques.

Quant à la numération des colonies, elle se fait aussi aisément que pour les cultures sur plaques. Si le nombre des colonies est peu considérable (200 à 300), on les comptera directement; on facilite cette numération en traçant à l'encre sur le tube une ligne verticale et quelques lignes horizontales, de façon à diviser la surface en un certain nombre de compartiments, dont chacun sera ensuite exploré aisément à l'aide de la loupe. Si le nombre des colonies est plus grand, on procédera comme pour les cultures sur plaques, en déterminant, à plusieurs endroits du tube, le nombre de colonies renfermées sur une étendue d'un centimètre carré [1]; on prendra la moyenne des chiffres ainsi obtenus, et en multipliant cette moyenne par la surface du tube, on aura, avec une approximation suffisante, le nombre de colonies qui s'y seront développées.

Des numérations comparatives ont montré que des cultures d'une même quantité de matières chargées de microbes (échantillons de diverses eaux) faites, les unes sur des plaques, les autres par le procédé qui vient d'être décrit, donnent naissance à un nombre de colonies sensiblement équivalent.

On pourrait craindre que la liquéfaction de la gélatine, produite par le développement de certains microbes, n'entraîne rapidement la colliquation et la confusion des colonies développées à l'intérieur du tube; il n'en est rien, et les inconvénients de la liquéfaction ne se manifestent pas plus vite que pour les cultures sur plaques.

Le même procédé peut être utilisé en employant du bouillon additionné de gélose, ce qui permet de placer les tubes à l'étuve; comme la gélose adhère difficilement au verre, on y remédie en ajoutant au liquide quelques gouttes d'une solution de gomme neutralisée et stérilisée.

Ce procédé peut aussi servir pour la culture des organismes *anaérobies*. Pour cela, on remplit le creux formé par le manchon de gélatine solidifiée, en y versant le contenu liquéfié d'un autre tube de gélatine; pendant cette opération, on aura soin de maintenir le premier tube dans de l'eau glacée, pour empêcher que le manchon de gélatine ne fonde au contact de la gélatine chaude. M. Esmarch a pu ainsi obtenir des colonies isolées du *vibrion septique* de Pasteur (œdème malin), et a pu suivre leur développement, directement au microscope. STRAUS.

1. Pour cela, on applique sur le tube un morceau de papier dans l'intérieur duquel on a découpé un carré d'un centimètre de côté. — La surface du tube s'évalue en multipliant sa hauteur (mesurée du fond à la face inférieure du tampon) par la circonférence du tube.

INSTITUT PASTEUR

RENSEIGNEMENTS STATISTIQUES SUR LES PERSONNES TRAITÉS DU 1er AU 31 JANVIER 1887

Les renseignements qui suivent montrent le mouvement de l'Institut Pasteur pendant le mois de janvier 1887. Ils seront évidemment modifiés dans l'avenir; des personnes mentionnées aux tableaux B et C passeront dans le tableau A, puisque des individus ou des animaux mordus en même temps qu'elles peuvent succomber à la rage dans les mois qui vont suivre.

Comme il est impossible de juger de l'efficacité des traitements, faits en janvier, avant que six mois au moins ne se soient écoulés, nous donnons ici le nombre des personnes traitées sans rien conclure.

Au moins de juin nous publierons la statistique générale pour 1886, avec les modifications que le temps aura apportées. En décembre 1887, nous ferons connaître la statistique générale des six premiers mois de l'année, avec la mortalité pour cent.

Chaque mois nous mentionnerons ici le nom des personnes traitées qui auront succombé à la rage ou à d'autres maladies, à mesure que les morts nous seront connues; mais nous n'établirons le pourcentage de la mortalité que tous les six mois.

Ce que nous disons ici s'applique aux renseignements statistiques qui paraîtront ici tous les mois.

Nous les donnerons dans un tableau de composition uniforme, comme celui qu'on trouvera ci-dessous. La colonne A comprendra les personnes mordues par des animaux dont la rage a été reconnue par l'inoculation positive de leur bulbe, ou par le développement de la rage chez des personnes ou des animaux mordus en même temps que les personnes traitées. La colonne B comprendra les personnes mordues par des animaux dont la rage a été reconnue par observations vétérinaires. Enfin la colonne C comprendra les personnes mordues par des animaux simplement suspects de rage. La quatrième colonne T donnera les totaux généraux des traitements du mois. A moins d'avis contraire, les renseignements relatifs à chaque mois sont arrêtés le 15 du mois suivant.

Nous appelons efficaces les cautérisations faites, moins d'une heure après la morsure, avec le fer rouge ou avec un caustique autre que l'ammoniaque, l'alcool, l'alcool camphré, le vinaigre, qui sont considérés comme inefficaces, d'une façon absolue, et quel que soit le moment de leur emploi.

INSTITUT PASTEUR

STATISTIQUE DU TRAITEMENT DE LA RAGE. — JANVIER 1887

	A			B			C			T		
Morsures à la tête et à la figure (simples...	»	1	5	»	4	10	»	1	1	»	6	16
(multiples.	»	4		»	6		»	»	»	»	10	
Cautérisations efficaces	»	»	»	1	»	»	»	»	»	1	»	»
— *inefficaces*	2	»	»	3	»	»	»	»	»	7	»	»
Pas de cautérisation	3	»	»	4	»	»	1	»	»	8	»	»
Morsures aux mains (simples...	»	6	14	»	30	63	»	»	»	»	36	81
(multiples.	»	8		»	33		»	1	1	»	45	
Cautérisations efficaces	»	»	»	4	»	»	»	»	»	4	»	»
— *inefficaces*	5	»	»	27	»	»	2	»	»	34	»	»
Pas de cautérisation	9	»	»	32	»	»	2	»	»	43	»	»
Morsures aux membres et au tronc (simples ..	»	10	14	»	16	37	»	3	6	»	29	57
(multiples.	»	4		»	21		»	3		»	28	
Cautérisations efficaces	3	»	»	10	»	»	2	»	»	15	»	»
— *inefficaces*	7	»	»	21	»	»	4	»	»	32	»	»
Pas de cautérisation	4	»	»	6	»	»	»	»	»	10	»	»
Habits déchirés	14		»	31	»	»	6	»	»	51	»	»
Morsures éparses en divers points	»	»	»	»	»	7	»	»	1	»	»	8
Cautérisations efficaces	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»
— *inefficaces*	40	»	»	4	»	»	»	»	»	4	»	»
Pas de cautérisation	30	»	»	3	»	»	1	»	»	4	»	»
Habits déchirés	»	»	»	»	»	»	1	»	»	1	»	»
Totaux (Français et Algériens.	..	**25**	**33**	..	**74**	**117**	..	**6**	**12**	..	**105**	**162**
(Etrangers	..	**8**		..	**73**		..	**6**		..	**57**	

Les animaux mordeurs ont été : chiens, 152 fois ; — chats, 5 fois ; — âne, 1 fois ; — renard (animal privé), 2 fois ; — chacal, 1 fois.

Personnes traitées mortes de la rage :

ROVATI (Luigi). — Italien de Modène, 30 ans. Mordu le 12 septembre 1886 à la main gauche, par un chien reconnu enragé à l'école vétérinaire de Modène. Traité du 20 au 30 septembre 1886. Mort le 23 octobre, 23 jours après le traitement.

BERGÉ (Pierre), — de Bordeaux, 48 ans. Mordu le 13 juillet au menton et à la joue droite. 2 blessures. Mordu par son chien reconnu enragé par un vétérinaire. Blessures cautérisées à l'ammoniaque une demi-heure après la morsures. Traité du 23 juillet au 2 août 1886. Mort de la rage dans les premiers jours de février à l'hôpital Saint-André, à Bordeaux, près de 6 mois après le traitement.

Les animaux inoculés par trépanation avec le bulbe de Bergé sont pris de la rage le seizième jour.

Rovati et Bergé font partie de la statistique de 1886.

Personnes traitées, mortes de maladies autres que la rage:

Fontlup (Pierre), 60 ans, marchand de chiffons, à la Tour-du-Pin (Isère). Mordu à la main gauche par son chien, 4 morsures. Rage constatée par un vétérinaire. Traité du 16 au 27 octobre 1886. Mort de pneumonie à la fin de janvier 1887. Certificat du Dr Fontanel.

Une autre personne, mordue en même temps que Fontlup par le même chien et traitée à l'Institut Pasteur, est en bonne santé.

Alphand (Madeleine), 42 ans, cultivatrice près de Briançon (Hautes-Alpes). Mordue le 16 novembre 1886 à la main gauche, 3 blessures, par un chien enragé. Traitée du 15 au 25 novembre 1886. Morte à la fin de janvier 1887 sans avoir été vue par un médecin. Les renseignements très insuffisants recueillis par le maire de Vallouise ne permettent pas de dire à quelle maladie a succombé la femme Alphand.

Une autre personne mordue par le même chien que celui qui a mordu la femme Alphand et traitée à l'Institut Pasteur est en bonne santé.

Fontlup et Alphand appartiennent à l'année 1886.

BIBLIOGRAPHIE

Escherich. Les bactéries du canal intestinal des nourrissons, et leurs relations avec la physiologie de la digestion (G. In-8° avec planches, Stuttgard, Enke, 1886).

Smith. Recherches sur les bactéries des eaux potables. *Med. News*, 1886, p. 399.

Bolton-Meade. Sur l'existence de diverses espèces de bactéries dans l'eau potable (*Zeitschr. f. Hygiène*, t. I, 1886).

Wolfhugel et Rieoel. Multiplication des bactéries dans l'eau (*Arb. aus d. Kais. Gesundheitsamte*, t. I, p. 455).

Frankland. Sur la multiplication des microorganismes. *Proc. Roy. Soc. Lond.*, 1886, n° 245.

Adamets. Recherches sur les espèces microscopiques de la terre végétale (*Diss. inaug.*, Leipzig, 1886).

Bumm. Le microorganisme de la gonorrhée : le gonococcus de Neisser (2e édit. Wiesbaden, Bergmann, 1887).

Tizzoni et Cattani. Recherches sur le choléra (*Centralbl. f. med. Wissensch.*, n° 43, 1886).

Michel. Le microorganisme de l'ophtalmie d'Égypte : le trachomacoccus (*Knapp-Schweigger's arch. f. Augenheilk.*, xvi, 1886).

Sceaux. — Imprimerie Charaire et fils.



N° 1 Photographie du bacille du charbon symptomatique dans le muscle d'un cobaye



Photographie du micromètre
1/100e de millim = 13mm 60 obj 1/25e imm. homog.



N° 2 Photographie du vibrion septique; culture dans le bouillon de veau; formation des germes.

2 4*b* 1 4*a* 4*c*

N° 1. Culture du bacille de la Tuberculose sur gélose glycerinée, après un mois de séjour à l'etuve.

N° 2. Culture de la Tuberculose sur gélose glycerinée.



° 3. Culture de la Tuberculose. Piqûre dans un tube de gelose glycerinée. La Culture s'est étalée sur la surface libre. — *Vue d'en haut.*

3

N° 4. Tubes de Culture pour montrer l'influence de la glycérine ajoutée au milieu. — *a*, Gelose, Glycerine, Peptone. — *b*, Gélose nutritive. — *c*, Gélose glycerinée.

Photogr. F. Méheux

1re ANNÉE. MARS 1887 N° 3



ANNALES

DE

L'INSTITUT PASTEUR

LA TUBERCULOSE ZOOGLÉIQUE

Par A. Chantemesse.

Depuis vingt-cinq ans l'histoire de la tuberculose a subi bien des changements. Les travaux qui paraissaient éclairer définitivement l'origine et la nature de cette maladie étaient suivis à bref délai par des observations qui semblaient remettre tout en question. A ce titre, l'enseignement qui a eu cours sur la tuberculose peint assez fidèlement les variations, les secousses, les progrès qui ont bouleversé la pathologie depuis un quart de siècle. La tuberculose, maintes fois précisée dans ses caractères anatomiques, s'est transformée avec de nouvelles méthodes d'examen. La dualité de la phtisie pulmonaire, qu'on croyait bien éteinte, menace de reparaître sous une autre forme. Quel avenir est réservé à l'histoire de cette maladie infectieuse qu'on appelle la tuberculose zoogléique? En quoi ce nom est-il justifié? Quelles sont les lésions anatomiques de cette maladie, son étiologie, sa nature, sa fréquence, sa nocuité? Quelles sont ses connexions avec la tuberculose vraie? Nous examinerons bientôt ces différents points.

Quand la synthèse de Laennec fut démembrée par Reinhardt et Virchow, la maladie tuberculeuse devint le résultat de l'éruption de néoplasies du tissu conjonctif pauvres et misérables, incapables d'organisation. C'était cela et rien de plus; l'infiltration grise et jaune rentrait dans le cadre de l'inflammation banale. Le microscope semblait avoir résolu le problème.

Villemin osa mettre la tuberculose à côté de la morve, et montra que l'inoculation aux animaux de produits de granulations ou de pneumonie caséeuse donnaient exactement la même maladie.

A cette découverte, dont l'importance était si grande, on ne tarda pas à objecter que toute poudre inerte, inoculée au lieu et place de tubercules, faisait aussi apparaître des granulations typiques. Et les médecins qui niaient la contagiosité de la tuberculose de triompher.

Cependant Cornil, Grancher, Rindfleisch étudiaient les granulations et les lésions adjacentes ; avec les travaux de Baumgarten et d'H. Martin, la caractéristique de la tuberculose parut définitivement formulée. Sa spécificité s'affirmait par ce fait que les nodules tuberculeux étaient capables de transmettre la maladie d'un animal à plusieurs autres par des inoculations en série. La découverte du bacille de Koch achevait enfin de détruire tous les doutes.

Or, la tuberculose la plus infectieuse peut tuer en douze ou quatorze jours, sans donner à l'œil nu trace de tubercules, et il existe une maladie infectieuse, susceptible de se reproduire par inoculations en série, offrant l'image de la granulation tuberculeuse, et qui n'est pas la tuberculose. Malassez et Vignal l'ont appelée tuberculose zoogléique, et Eberth pseudo-tuberculose.

II

En octobre 1885, M. le Dr Terrier nous a remis, au laboratoire du professeur Cornil, des tubes fermés à la lampe qui contenaient des fragments d'ouate. Sur cette ouate, M. Terrier avait fait passer une centaine de litres d'air puisé dans des salles où des malades atteints de tuberculose pulmonaire allaient se soumettre à des inhalations médicamenteuses. Les malades étaient nombreux et aucune précaution sérieuse n'était prise pour la désinfection de la salle.

Les tubes hermétiquement clos qui nous avaient été remis furent passés à la flamme, coupés avec le couteau de verre. La ouate fut retirée avec une pince flambée et placée dans des vases clos, préalablement stérilisés.

Chacun de ces fragments de ouate fut introduit avec les pré-

cautions chirurgicales antiseptiques dans le péritoine d'un cobaye. La plaie suturée se réunit par première intention, et trois jours après les animaux étaient en parfaite santé. Ils maigrirent pourtant peu à peu et moururent tous à peu de jours d'intervalle dans la première quinzaine de décembre 1885.

Les lésions présentées par ces animaux étaient tellement semblables les unes au autres, à quelques degrés de généralisation et de développement près, qu'il suffira de donner l'autopsie d'un seul pour les indiquer toutes.

Elles prédominaient dans la cavité abdominale. Les ganglions du mésentère étaient presque tous augmentés de volume et irréguliers. On voyait sur la surface des petites bosselures d'un blanc jaunâtre, les unes grosses comme de petites têtes d'épingle, d'autres plus petites et à peine visibles à l'œil nu.

Les plus volumineuses contenaient un centre opaque formé de pus jaune crémeux et épais, analogue à celui qui siège au centre des tubercules ramollis.

La rate offrait des dimensions qui dépassaient de beaucoup la normale; elle était farcie, soit d'une multitude de points jaunâtres et indurés, véritables granulations, soit de noyaux de même apparence, gros comme des lentilles ou des pois. Les plus volumineux nodules étaient ramollis à leur centre.

Après la rate, le foie présentait les plus graves lésions. Son parenchyme avait la coloration normale, mais il était rempli d'une multitude de petits nodules dont l'aspect extérieur rappelait tout à fait les granulations tuberculeuses, depuis les plus fines qui sont saillantes, indurées et grises, jusqu'aux plus volumineuses ayant la grosseur d'un tubercule ordinaire, plus jaunes, moins saillantes, non suppurées. Incisées, ces granulations ne laissaient sortir aucune trace de pus. A leur pourtour, le tissu hépatique paraissait congestionné. Il était difficile de les énucléer complètement. Dans quelques cas, la face supérieure du foie était unie au diaphragme, lequel avait contracté des adhérences avec la face inférieure du poumon placé au-dessus.

Le gros et le petit intestin ouverts dans toute leur longueur, ne contenaient dans leur membrane d'enveloppe aucune de ces productions néoplasiques. La muqueuse était saine et ne présentait pas d'ulcération. Les plaques de Peyer avaient leur volume normal.

Les poumons possédaient presque tous des granulations semblables à celles du foie, mais beaucoup plus discrètes. Elles étaient moins nombreuses, plus clairsemées, plus grises et paraissaient être de date plus récente. Le parenchyme était rose clair, un peu congestionné au bord postérieur des lobes inférieurs. Nulle part les granulations n'étaient agglomérées ou ulcérées.

Le péritoine et le grand épiploon restaient dans la majorité des cas indemnes de lésions ; dans une autopsie cependant le grand épiploon présentait des modifications particulièrement intéressantes. Il avait été compris dans la plaie abdominale en même temps que l'extrémité très fine du fragment d'ouate inséré. L'ouate et l'épiploon adhéraient à ce niveau. L'épiploon, ainsi tiraillé et déformé, représentait une sorte de corde épiploïque tendue, allant de la face inférieure du foie à la cicatrice abdominale. Le long de cette corde épiploïque on voyait une série de petites granulations étagées les unes au-dessus des autres jusqu'à l'organe hépatique farci de petites tumeurs tuberculeuses. Le reste du péritoine était sain. C'était là l'indication manifeste que les productions néoplasiques avaient suivi cette voie pour aller du fragment d'ouate au foie, et que par suite la source d'infection n'avait pas son origine dans la cavité intestinale, mais bien dans le corps étranger enfermé dans le péritoine.

Les lésions que nous venons de décrire avaient à l'œil nu tellement l'apparence de tubercules ordinaires que nous avons cru tout d'abord qu'il s'agissait de cette maladie; aussi n'avons-nous pas, par une négligence très regrettable, tenté de faire des cultures et des inoculations en série.

Au microscope, après coloration par le picro-carmin, les coupes du foie montrent des lésions qui se rapprochent beaucoup des altérations tuberculeuses. A un faible grossissement, chaque coupe du foie contient une ou plusieurs nodosités de volume variable. Il en est de très petites qui laissent sur le tissu une teinte rose pâle ; d'autres, très volumineuses, ont le plus souvent leur partie centrale absente, qui s'est détachée dans les manipulations pour faire et monter la coupe. Elles siègent çà et là, sans affecter un rapport constant avec les espaces portes ; les unes se montrent dans le voisinage des grands espaces, d'autres paraissent avoir débuté dans le centre des lobules. A leur pourtour, les cellules du foie sont tassées et les enveloppent de cercles

concentriques. Avec ce grossissement, il y a une limite très nette entre la production nouvelle et l'organe sain.

Les granulations de volume moyen montrent une partie centrale fortement colorée, autour une zone, où la coloration est moins forte ; enfin, à la périphérie, la teinte rouge du carmin reparaît, se fusionnant peu à peu avec la coloration prise par les cellules hépatiques normales. A un plus fort grossissement les lésions peuvent être étudiées plus complètement. On note d'abord qu'au niveau des points où les néoplasies affleurent les espaces portes, la veine est atteinte d'une endo et périphlébite, très intense, limitée à la paroi qui touche la granulation. Il y a infiltration de globules blancs dans la tunique externe, qui est en partie dissociée, et la tunique interne, également infiltrée de leucocytes, forme un relief très proéminent dans la lumière du vaisseau.

Les petits nodules, qui présentent la teinte rose pâle, ne contiennent plus trace de cellules hépatiques normales. Celles-ci se sont modifiées, atrophiées; leur protoplasma a subi des modifications qui ne lui permettent plus d'absorber le picro-carmin, et le noyau n'est plus visible. En revanche, la trame des capillaires est très nette et forme un élégant réseau incolore qui contient une assez grande quantité de globules blancs. Ceux-ci se teignent un peu mieux que le reste des cellules hépatiques. La lésion paraît en somme consister dans une modification et une disparition, par une cause encore inconnue, des éléments nobles du tissu, avec conservation de la trame vasculo-conjonctive. Celle-ci paraît avoir subi l'influence de la même cause, elle tend vers la formation chronique d'un tissu cicatriciel.

Les grosses granulations dont la partie centrale a disparu paraissent formées de deux zones concentriques de constitution différente. La plus externe, attenant au tissu sain, montre des cellules hépatiques modifiées, amoindries, se colorant mal. Elles paraissent être trop à l'étroit dans le réseau capillaire rempli de globules blancs. La trame conjonctive et vasculaire est prédominante en ces points ; c'est le début d'une néoformation conjonctive qui arrive à entourer la granulation pour lui former une barrière d'enkystement.

La zone intérieure contient des cellules hépatiques en partie vitreuses, que l'on distingue mal, noyées qu'elles sont par

l'accumulation de leucocytes dans les capillaires. Ces globules blancs ne sont pas encore dégénérés. Au moins leurs noyaux prennent bien les matières colorantes.

Il est de ces grosses granulations dont le centre persiste, mais ne se colore qu'à peine. Il renferme une substance jaunâtre et granuleuse, autour de laquelle des débris de noyaux se colorent encore.

Les granulations de volume moyen sont les plus intéressantes; elles sont figurées sur la planche III, figure 1.

Elles présentent comme les précédentes deux zones concentriques qui rappellent tout à fait, sauf l'ancienneté de la lésion, l'altération que nous avons décrite plus haut. C'est leur partie centrale qui doit attirer l'attention. Après coloration au picrocarmin et montage dans le baume, ce centre est fortement teinté en rouge. Il représente une accumulation de leucocytes dont la plupart sont réduits à leur noyau ou fragmentés. Des globules entourent de toutes parts de petites nappes plus faiblement colorées, d'apparence homogène ou finement granuleuse, à bords irréguliers et découpés.

Elles sont au nombre de 6 ou 7, les unes plus grandes, d'autres moins volumineuses, situées à leur pourtour comme des satellites.

Ces masses de tissu homogène résistent à l'éther, à la potasse, à l'acide acétique. En faisant agir l'acide acétique cristallisable sur des coupes sans coloration, on distingue très nettement l'aspect granuleux de ces néoformations. Elles apparaissent comme formées par une accumulation de petits grains arrondis ayant de 0,5 à 0,6 μ, placés sans régularité les uns à côté des autres.

Pour bien juger des détails de toutes ces lésions, il est nécessaire d'avoir recours aux méthodes de coloration des microorganismes.

La méthode d'Ehrlich, essayée sur un grand nombre de coupes, nous a permis de constater l'absence complète des bacilles de la tuberculose. Par la méthode de coloration de Gram avec le violet 6B ou le violet de gentiane, les masses centrales se coloraient avec une intensité telle qu'il n'était pas possible d'apprécier la nature des altérations ; on n'apercevait qu'une masse opaque de matière colorante.

Ce sont les méthodes de Malassez et Vignal, coloration par le bleu de méthylène et décoloration par le carbonate de soude et l'alcool, et celle de Lœffler, par le bleu de méthylène et la potasse, qui nous ont donné les meilleurs résultats.

La figure 1 nous permet de constater les lésions suivantes. La néo-production est encastrée dans le tissu du foie avec lequel elle se continue par une ligne de démarcation assez diffuse. A ce niveau les cellules hépatiques ont conservé leurs caractères, bien qu'elles aient subi un mouvement de compression latérale par l'accumulation de globules blancs dans les capillaires. Immédiatement en dedans, une zone irrégulièrement circulaire et demi-blanche, tranche par sa coloration. Cette zone est formée de cellules hépatiques vitreuses et incolores ayant subi la nécrose de coagulation. Dans les capillaires qu'entourent ces cellules dégénérées, on trouve une assez grande quantité de globules blancs colorés en bleu. Enfin la tache centrale contient deux choses : des fragments de leucocytes en grand nombre, et au milieu d'eux, des masses irrégulières plus ou moins volumineuses qui ont pris la couleur bleue avec une grande intensité.

Quand on examine ces masses avec un objectif à immersion homogène, on reconnaît qu'elles sont formées par une accumulation de fins microcoques plongés dans une gangue unissante.

A la périphérie de ces masses zoogléiques où l'accumulation de micro-organismes est moins grande, on peut juger de leur forme et de leurs dimensions. Ils mesurent de 0,5 à 0,6 μ; un de leurs diamètres prédomine un peu sur l'autre. Ils sont tassés sans ordre les uns à côté des autres dans la substance grenue qui les entoure; parfois cependant ils s'alignent sous l'apparence d'un court chapelet.

Dans la rate et dans les ganglions mésentériques, où les néoplasies sont plus anciennes, ces micro-organismes n'ont pu être colorés. Tantôt la partie centrale de la granulation faisait défaut, et tantôt elle était formée d'une masse homogène incapable de se teindre par nos procédés. Il y avait là vraisemblablement des micro-organismes que la suppuration avait dissociés et détruits, ou des zooglées en régression dont le protoplasma ne prenait plus les matières colorantes. En effet, les autres zones concentriques à cette partie centrale présentent la même

constitution histologique que celle que nous avons décrite dans les vieilles granulations du foie.

Nous n'insisterons pas sur les granulations pulmonaires, elles étaient semblables aux néoplasies jeunes qui existaient dans l'organe hépatique. Les alvéoles étaient remplis par une accumulation d'épithélium et de globules blancs. On trouvait ceux-ci en grand nombre dans les capillaires du tissu interstitiel. Au centre de la production vitreuse on trouvait des zooglées de coccus semblables à ceux du foie.

Au point de vue anatomique, on peut résumer en peu de mots les lésions que nous venons de décrire. Ces productions étaient formées par des infiltrations lymphoïdes accompagnées de dégénérescence vitreuse des tissus. Au centre des néoplasies jeunes existait une accumulation microbienne qui avait été la cause de cette nécrose de coagulation et de la réaction inflammatoire. Avec l'ancienneté des lésions, la forme histologique variait un peu ; la zone de démarcation avait une organisation plus ou moins apparente suivant l'état de mort, de dégénérescence ou de disparition des microbes, mais la qualité de l'altération ne changeait pas, c'était toujours une suppuration chronique avec nécrose.

Au point de vue pathologique, on ne peut douter qu'il s'agisse ici d'une maladie infectieuse et parasitaire. Son origine chez nos animaux par l'insertion, dans la cavité péritonéale, de fragments d'ouate contaminée, la marche des lésions qui ont atteint les ganglions mésentériques, la rate et le foie, en dernier lieu le poumon, et enfin la présence de micro-organismes au centre des granulations récentes plaident en faveur de cette opinion.

Nous croyons avoir observé la tuberculose zoogléique telle que l'ont décrite Malassez et Vignal, Nocard, Eberth.

III

En soumettant à un examen méthodique un grand nombre de pièces et de tissus atteints de tuberculose, pour reconnaître si le bacille de Koch était invariablement présent, MM. Malassez et Vignal [1] observèrent quatre faits dans lesquels l'application de la méthode d'Ehrlich ne colorait aucun bâtonnet.

1. *Archives de physiologie*, 1883, p. 369, et 1884, p. 81.

La première pièce de tuberculose sans bacilles rencontrée, fut un nodule tuberculeux sous-cutané de l'avant-bras, que portait un enfant de quatre ans mort de méningite tuberculeuse; le nodule avait été enlevé deux heures après la mort; il était dur, bien limité, caséeux, mais sans foyer de ramollissement.

De petits fragments de cette matière furent broyés dans l'eau salée, bouillie, et inoculés à un premier groupe de cochons d'Inde. En peu de jours, de 6 à 10, les animaux succombèrent atteints de tuberculose généralisée; chacun d'eux servit à inoculer une nouvelle série qui présenta en peu de temps les mêmes lésions. L'inoculabilité en série, donnée comme caractéristique de la tuberculose, était ici bien réelle. Quant aux altérations anatomiques, elles étaient de même nature et ne différaient pas beaucoup suivant que l'inoculation était sous-cutanée ou intra-péritonéale. C'était, dans les productions un peu volumineuses, des granulations lymphoïdes, au centre desquelles on trouvait des masses irrégulières d'apparence caséeuse. Avec la méthode de coloration indiquée par ces auteurs, les portions d'apparence vitreuse ou caséeuse apparaissaient constituées par des accumulations de microcoques réunis en zooglées ayant de 0,6 μ à 6 μ de diamètre. Quelques-unes des plus fines granulations, au niveau du mésentère ou de l'épiploon, n'étaient formées que par une accumulation de micro-organismes qui n'avaient pas encore réveillé la réaction organique locale. Les néoplasies les plus anciennes et les plus volumineuses présentaient leur partie centrale réfractaire à la coloration par le bleu de méthylène, tandis qu'à la périphérie des granulations, les masses zoogléiques jeunes se coloraient très bien. Autour des zooglées il y avait, comme nous l'avons dit, une infiltration leucocytique plus ou moins abondante et une dégénérescence vitreuse des tissus.

Les lésions ne restaient pas localisées aux points d'inoculation. En peu de temps les ganglions, les uns après les autres, suivant le cours de la lymphe, étaient atteints, et la généralisation se faisait dans les organes avec prédominance de l'ancienneté et de la confluence des lésions aux points de pénétration de la maladie. En étudiant avec soin ces masses zoogléiques, MM. Malassez et Vignal pensèrent qu'elles débutaient par la présence de microcoques en chapelets qui se mutipliaient sur place et aboutissaient à la formation d'une zooglée. Ils purent obtenir des

cultures de microbes sur du sérum sanguin et l'inoculer avec succès. Malheureusement, dans leur remarquable mémoire, ces auteurs ont beaucoup écourté la description morphologique et biologique de ces parasites.

Le résultat de l'inoculation d'une culture pure à une série de cobayes fut l'apparition d'une belle tuberculose zoogléique, qui elle-même donna lieu, par une inoculation de 2e série, à la même maladie. Mais à la 3e génération, chez des animaux tués ou morts un certain temps après les inoculations, alors que les masses zoogléiques étaient devenues indistinctes, des bacilles apparurent et se montrèrent dans les générations ultérieures.

Après s'être demandé s'il y avait eu transformation de leurs zooglées en bacilles tuberculeux, ou si leurs animaux inoculés de tuberculose zoogléique avaient contracté fortuitement une tuberculose bacillaire, ou enfin si les produits inoculés à l'origine ne contenaient pas en même temps et le bacille de la tuberculose vraie dont l'évolution est lente, et les microcoques des zooglées qui tuent rapidement, MM. Malassez et Vignal se rangèrent à cette dernière opinion.

Ils ont eu le mérite d'étudier soigneusement et de faire connaître une maladie infectieuse, expérimentale, qui, bien que différente totalement par sa nature de la tuberculose bacillaire, affecte avec elle des ressemblances étroites et mérite d'en être soigneusement distinguée.

En mai 1885, M. Nocard [1] publia dans le Recueil de médecine vétérinaire une description histologique très intéressante d'un cas de tuberculose zoogléique observée dans le poumon d'une poule. Il s'agissait (Pl. III, fig. 2) d'une maladie infectieuse qui atteignait successivement toutes les poules que l'on enfermait dans un local en vue de l'engraissement. Il y avait là une démonstration évidente de la contagion d'une phtisie par la simple cohabitation de sujets sains venant du dehors avec ceux qui étaient déjà malades. Les pièces remises à M. Nocard étaient trop anciennes pour qu'il fût utile de tenter des inoculations ou des cultures, mais dans la description des lésions, cet auteur indique avec soin la présence, la forme, la coloration des zooglées ainsi que

1. *Recueil de médecine vétérinaire*, publié à l'Ecole d'Alfort par Bouley.

la vitrification des cellules et l'infiltration leucocytique qui les accompagnent.

Eberth[1] a observé deux cas de tuberculose zoogléique; il en a d'abord décrit une, observée chez les cobayes, qui ressemble beaucoup à celle dont nous venons de donner la description. D'après lui, l'infection aurait eu son point de départ dans la cavité du tube intestinal.

La pseudo-tuberculose du lapin qu'il a indiquée est la reproduction, au point de vue anatomo-pathologique, de la description de Malassez et Vignal, mais les micro-organismes réunis en groupe ne sont pas représentés par des microcoques; ce sont des bâtonnets qui se montrent quelquefois en chaînette, avec une largeur double de celle des bacilles tuberculeux et une longueur qui dépasse deux ou trois fois le diamètre transversal.

Dans son observation, M. Nocard avait remarqué que les microbes des zooglées lui paraissaient plus allongés que de simples microcoques.

Une question un peu étroite de morphologie ne peut pas d'ailleurs suffire pour établir une différence. En effet, toutes les descriptions portent sur des examens faits sur des coupes après durcissement. Le procédé est tout à fait insuffisant pour permettre d'établir nettement les variations morphologiques que les micro-organismes subissent suivant le milieu de culture, les conditions de température, etc.

C'est avec des cultures pures que l'on pourra définitivement s'éclairer sur ce point. Il nous semble en effet que la pseudo-tuberculose d'Eberth n'est pas autre chose que la maladie que Nocard a observée, que nous avons vue nous-même et qui a été appelée par Malassez et Vignal tuberculose zoogléique.

Cette unité de la maladie est dans sa marche, son mode de début, son procédé de généralisation et enfin sa lésion anatomique. Nous reconnaissons cependant que, dans chacun de ces faits pris en particulier, il n'y a rien de caractéristique. La lésion la plus importante, cette nécrose de coagulation, est un phénomène ana-

1. Eberth, Zwei Mykosen des Meerschweinchens. II. Bacillare Nekrose der Leber (*Virchow's Archiv.*, Bd c, 1885, p. 23).

Eberth, Pseudo-tuberculose des Kaninchens (*Fortschrift der Medicin*, 1885, p. 179).

tomique très fréquent dans les invasions microbiennes. Elle est produite dans les tissus par un grand nombre de microbes, notamment par le bacille tuberculeux de Koch.

Nos connaissances sur la tuberculose zoogléique ont été jusqu'ici limitées à la pathologie expérimentale ou à celle des animaux. On ne sait pas d'une façon certaine si cette maladie zoogléique infectieuse est capable d'atteindre l'homme. Théoriquement, la chose ne paraît pas impossible ; toutefois la démonstration directe manque. Si l'examen microbiologique des crachats de tous les malades atteints d'affections pulmonaires était fait dans les hôpitaux, on pourrait en peu de temps réunir des renseignements précieux.

De ce fait que la tuberculose zoogléique ne produit chez le cobaye et le lapin aucune ulcération dans le parenchyme pulmonaire, on ne peut déduire ce que feraient ces zooglées dans le poumon humain. La tuberculose bacillaire ulcéreuse de l'homme, inoculée à certains animaux, les tue sans jamais produire de cavernes pulmonaires.

Sans vouloir donner une grosse importance à notre observation, nous signalons pourtant que la première tuberculose zoogléique a été fournie par l'inoculation d'un nodule sous-cutané pris sur un enfant déclaré mort de méningite tuberculeuse, sans que les bacilles aient été cherchés ; la dernière a été donnée par de la ouate préalablement stérilisée sur laquelle on avait fait passer de l'air contenu dans une salle où séjournaient des phtisiques.

EXPLICATION DES FIGURES DE LA PLANCHE III.

Fig. I. — Foie de cobaye avec granulation jeune de tuberculose zoogléique. Les masses centrales sont formées de zooglées entourées de noyaux et d'une zone de cellules hépatiques ayant subi la nécrose de coagulation.

Fig. II. — Poumon de poule présentant une granulation lobulaire de tuberculose zoogléique. La partie centrale est formée de masses microbiennes qui n'ont pas pris la matière colorante. Les zooglées plus jeunes de la périphérie sont colorées. Autour d'elles, l'exsudat lobulaire formé d'é ithélium et de globules blancs a subi la nécrose de coagulation.

SUR UNE MAMMITE CONTAGIEUSE

DES VACHES LAITIÈRES

Par MM. NOCARD et MOLLEREAU

Les vétérinaires connaissent bien la *mammite aiguë* des femelles qui viennent de mettre bas et qui est due soit à une inflammation parenchymateuse consécutive à la rétention du lait, soit à l'inflammation purulente du tissu conjonctif interlobulaire.

Les lésions chroniques de la mamelle, peut-être plus fréquentes, sont beaucoup moins connues ; c'est à peine si les ouvrages classiques parlent de l'*induration de la mamelle*, sans d'ailleurs en indiquer les signes, les lésions, les causes ou les modifications qu'en éprouve le lait produit.

Parmi ces *mammites chroniques*, il en est une qui s'observe assez fréquemment sur les vaches en lactation, et qui, par la profonde altération du lait qu'elle entraîne, et surtout par la faculté qu'elle possède de se transmettre des vaches malades aux vaches saines, devient une véritable calamité pour les établissements où l'on entretient un grand nombre de femelles pour la production industrielle du lait destiné à la consommation.

L'observation suivante, communiquée en 1884 à la *Société centrale de médecine vétérinaire*[1], donnera une idée de cette curieuse affection, de la marche qu'elle suit dans l'étable envahie et de sa grande ténacité.

Au mois de décembre dernier, l'un de nous était consulté par un nourrisseur, son client, au sujet d'une maladie qui régnait dans son étable et qui rendait absolument inutilisable une grande partie du lait produit.

Il y avait six ans que le mal était apparu chez ce nourrisseur sous forme d'une induration de l'une des glandes mammaires, avec altération profonde

1. *Bulletin de la Société centrale de médecine vétérinaire*. Séance du 28 juillet 1886.

du lait qu'elle sécrétait. Un vétérinaire, alors consulté, avait cru être en présence d'une mammite chronique et conseillé des embrocations de pommade camphrée; depuis, la maladie avait atteint un grand nombre de vaches de la même étable, sans que le propriétaire fît appeler de nouveau le vétérinaire; si bien qu'au moment où il nous appela, le nourrisseur avait déjà dépensé pour près de trois cents francs de pommade camphrée; il est vrai que plus de quatre-vingts vaches avaient été successivement frappées de la même affection, en dépit de la pommade, de la réfection complète de l'étable et des prières ou conjurations de toutes sortes que le propriétaire avait mises en œuvre.

Depuis six ans, plus de la moitié des vaches qui avaient passé par cette étable avaient payé leur tribut à cette maladie redoutable; trois semaines, un mois après l'achat, une mamelle commençait à se *nouer* (un noyau induré se développait dans la glande). Tout d'abord, le lait produit conservait son aspect, ses caractères extérieurs, il diminuait seulement de quantité; puis il se coagulait plus vite, au point qu'on ne pouvait plus le conserver; il fallait le distribuer aux clients pressés; enfin il devenait séreux, grumeleux, de couleur jaunâtre, parfois d'odeur fétide, au point qu'on devait le jeter sur le fumier, son mélange avec le bon lait suffisant à coaguler presque aussitôt la masse entière. De ce jour, la glande atteinte devait être considérée comme perdue et le rendement de la vache diminuait d'un quart.

Si deux quartiers étaient pris, il fallait livrer la bête à la boucherie, le rendement de deux quartiers sains ne compensant plus la dépense faite pour la nourriture.

En outre, bien que la santé générale de la bête ne parût pas affectée, elle devenait plus dure à l'engrais, en sorte que la vache, achetée pour donner du lait, n'était même plus bonne à faire de bonne viande.

On conçoit que l'exploitation de la vacherie continuée dans ces conditions pendant six ans ait été loin de donner les bénéfices qu'on était en droit d'en attendre. Aussi, le nourrisseur, à bout de ressources et de courage, allait-il cesser son industrie, lorsqu'il eut l'idée de nous consulter.

Sur vingt-cinq vaches composant l'effectif de l'étable, dix étaient atteintes plus ou moins gravement.

Les unes avaient deux ou trois quartiers envahis, ne donnant qu'une petite quantité d'un lait visqueux, jaunâtre, coagulé au sortir du trayon, ayant une réaction nettement acide; les autres, récemment introduites dans l'étable, donnaient encore une grande quantité de lait, mais avaient déjà ce nœud glandulaire par où débute constamment l'affection; chez celles-ci, le lait paraît avoir conservé tous ses caractères normaux, cependant il est légèrement acide et, d'après le propriétaire, il se coagule en quelques heures; ce n'est qu'avec hésitation qu'il le livre à ses clients. . . . .

Nous pourrions citer un grand nombre d'observations analogues [1]; mais, à part quelques différences de détail, elles se

1. Voy. *Bulletin de la Société centrale de médecine vétérinaire*. Séance du 12 novembre 1885.

ressemblent toutes ; ce serait une répétition inutile. La seule chose intéressante à noter est que, si cette affection n'a pas été décrite jusqu'ici, c'est qu'elle est restée inaperçue ; en effet nous l'avons retrouvée identique dans cinq étables de la clientèle de l'un de nous et, depuis que nous avons appelé sur elle l'attention des vétérinaires, plusieurs, entre autres MM. Dupré et Weber de Paris, Remy de Rozoy-en-Brie, Hollard de Guignes-Rabutin, en ont observé des exemples remarquables à plus d'un titre.

I. — ALTÉRATIONS DU LAIT

Pour recueillir avec pureté le lait des glandes malades, il faut suivre la technique indiquée par M. Duclaux [1] : On prépare un certain nombre de tubes à essai, fermés par un tampon d'ouate modérément serrée, puis stérilisés par le flambage. Le trayon de la glande malade est lavé avec soin, et quand les premiers mouvements de mulsion ont bien nettoyé les parois du canal, un aide enlève doucement avec une pince le bouchon d'ouate qui ferme le tube, et l'opérateur approchant le tube très près du pis, sans pourtant le toucher, dirige à l'intérieur le lait qui jaillit du trayon ; le tube est rempli aux deux tiers et rebouché avec précaution.

Les tubes ainsi recueillis sont maintenus debout pendant vingt-quatre heures à la température de la chambre. Après ce temps, il s'est déposé dans la moitié ou le tiers de la hauteur de la colonne liquide, une substance opaque, de couleur blanc sale, homogène ou grumeleuse suivant que la maladie est récente ou plus ancienne ; au-dessus le liquide s'est éclairci, prenant l'aspect d'un sérum opalescent, d'une teinte blanc jaunâtre, ou jaune sale, ou légèrement rougeâtre, suivant l'âge de la lésion. Enfin, à la surface s'est amassée la matière grasse plus ou moins diminuée de quantité. La réaction du lait, même au moment de la traite, est ordinairement acide, et l'acidité augmente de jour en jour, — très rapidement, si le lait recueilli est conservé à l'étuve.

Plus le lait paraît modifié dans ses caractères physiques plus l'acidité est prononcée.

1. Mémoire sur le lait, *Annales de l'Institut agronomique*, 1882.

Lorsque la lésion est récente, il est possible que le lait présente au moment de la traite tous les caractères du lait normal ; mais il *tourne*, c'est-à-dire se coagule et devient acide, avec une grande rapidité ; et, si l'on commet l'imprudence de le mélanger au lait fourni par les vaches saines, la masse tout entière s'altère au point de ne pouvoir être utilisée.

Si l'on examine au microscope une goutte de ce lait, on constate qu'il renferme un nombre considérable de leucocytes, parfois agglutinés par un réseau très serré de filaments muqueux ou fibrineux ; en prolongeant l'examen on peut distinguer au centre de ces masses cellulaires un enchevêtrement de véritables chapelets ou de chaînettes extrêmement fines dont chaque grain, arrondi ou ovoïde, mesure à peine un μ de diamètre.

L'emploi des couleurs dérivées de l'aniline rend plus nette la constatation de cet élément anormal.

Le lait étalé en couche mince sur une lamelle, séché à l'air libre, puis fixé par l'action rapide de la flamme de la lampe à alcool, la lamelle est déposée à la surface d'une solution aqueuse de bleu de méthylène, de violet de gentiane ou de fuschine (rubine ou rouge diamant); puis, après un temps variable, elle est lavée à l'eau distillée, séchée à une douce température, éclaircie à l'essence de girofle, puis au xylol, montée enfin dans le baume ou la résine dammar.

Examinée à un grossissement d'au moins trois cents diamètres, la préparation montre un nombre considérable de chapelets ou de chaînettes (*streptococcus*), parfois extrêmement longues, enchevêtrées en tous sens et formant un réseau dont les mailles enferment un grand nombre de leucocytes, réunis d'autre part, par des filaments plus ou moins abondants de matière muqueuse ou fibrineuse. En règle générale, les chaînettes sont d'autant plus longues et les grains qui les composent paraissent fixer la matière colorante avec d'autant plus de rapidité et d'énergie que la lésion de la mamelle est plus récente. Quand la lésion est déjà ancienne, les chaînettes sont moins longues, réduites à un assemblage de six, huit ou dix grains, et on ne trouve plus trace de matière muco-fibrineuse, en sorte que les éléments anatomiques semblent libres dans le sérum et se répartissent plus uniformement sur la lamelle.

Si l'on traite par la méthode d'Ehrlich les lamelles recouvertes

d'une mince couche de lait malade, on voit que le streptococcus ne garde pas la couleur spéciale à cette méthode; il prend constamment, comme les éléments anatomiques, la coloration secondaire à laquelle on a eu recours.

La méthode de Gram donne également des résultats peu satisfaisants; pour peu que l'action de l'alcool soit prolongée, le microbe se décolore pour prendre rapidement la couleur complémentaire.

Quelle que soit la méthode suivie pour l'examen de ce lait, on n'y rencontre jamais d'autres organismes que ce streptococcus; jamais nous n'y avons trouvé trace du bacille de Koch, bien qu'à *priori*, les caractères physiques de la lésion glandulaire aient pu faire penser à l'existence d'une tuberculose de la mamelle.

II. — Altérations de la mamelle.

En règle générale, le premier signe qui frappe l'attention du propriétaire, c'est l'apparition d'un noyau induré (un *nœud*) à la partie inférieure de l'un des quartiers, un peu au-dessus de la base du trayon. « La mamelle se *noue* », dit le nourrisseur. Cette lésion anatomique précède toute altération apparente du lait; toutefois, si l'on soumet ce lait à l'examen microscopique après coloration, et surtout à l'épreuve de la culture, on peut s'assurer qu'il renferme déjà le streptococcus décrit plus haut.

Ordinairement le tissu glandulaire s'indure d'emblée, sans présenter à aucun moment aucun signe de chaleur ou de sensibilité. Une fois seulement [1] nous avons pu constater, sur une vache nouvellement introduite dans une étable infectée depuis longtemps déjà, un peu d'œdème, de chaleur et de sensibilité à la base du trayon, quelques jours avant la constitution du noyau induré qui est la caractéristique de l'affection.

Ce *nœud mammaire* est en général de forme arrondie ou ovoïde; il a les dimensions d'un œuf de pigeon, d'un œuf de poule, ou du poing d'un enfant; il est toujours assez mal délimité et sa périphérie semble se fondre insensiblement avec le tissu resté sain à son voisinage; il va sans cesse en augmentant de volume; mais cet accroissement est très lent, en sorte qu'il faut de longs

1. *Bulletin de la Société centrale de médecine vétérinaire*. Séance du 22 novembre 1885.

mois pour que l'induration ait envahi le tiers ou la moitié de la glande malade. Comme toutes les néoplasies conjonctives, sa consistance va sans cesse en s'accroissant, à ce point d'acquérir une dureté presque ligneuse.

Jamais nous n'avons observé de propagation de la lésion aux vaisseaux ou aux ganglions lymphatiques du voisinage.

La dissection de la glande malade confirme les prévisions de la clinique : le tissu malade crie sous l'instrument tranchant; sur la coupe, il apparaît comme un tissu ferme, dense, compact, en saillie sur les parties restées saines à son voisinage, d'une couleur blanc sale, tranchant sur la teinte gris rosé du tissu normal; à son niveau l'organe paraît avoir conservé sa disposition lobulaire, mais chaque lobule semble s'être hypertrophié isolément, et il a perdu l'apparence spongieuse des lobules normaux. Le contour de la partie malade est irrégulier, et le tissu glandulaire qui l'environne présente çà et là des îlots blanchâtres, denses, fermes, accusant l'envahissement progressif de la sclérose.

Si l'on conserve pendant quelques semaines dans le liquide de Muller un gros fragment de la glande malade, les parties saines durcissent et prennent une teinte brune, tandis que les points sclérosés, fortement colorés en jaune clair, se ramollissent et donnent au toucher la sensation visqueuse particulière au tissu fibreux en voie de macération.

Si l'on examine à un faible grossissement une coupe mince de la glande malade colorée au picro-carmin et montée dans la glycérine, on s'assure qu'il s'agit bien d'une sclérose consécutive à l'inflammation catarrhale des canaux excréteurs de l'organe. On y trouve en effet : 1° de l'hypertrophie avec infiltration nucléaire considérable de tous les éléments conjonctifs de l'organe; — 2° une prolifération abondante des cellules épithéliales des acini glandulaires dont la cavité est comblée de leurs débris; — 3° une desquamation très accusée des canaux excréteurs dont la paroi est considérablement épaissie et comme fondue avec le tissu fibreux périphérique, et dont la cavité apparaît çà et là comblée de débris cellulaires.

Si l'on traite les coupes minces par le bleu de méthylène, soit en solution aqueuse, soit en suivant les procédés de Löffler, de Malassez ou de Roux, on obtient des préparations beaucoup plus

instructives, en ce sens qu'elles permettent de constater, avec les lésions histologiques ci-dessus décrites, la présence du streptococcus au centre des masses cellulaires qui résultent de la desquamation de la paroi des canaux excréteurs. Le microbe peut y acquérir une longueur considérable et s'y pelotonner en des enlacements inextricables.

On peut aussi obtenir de bonnes préparations en employant le violet 6 B. en solution aqueuse, ou le violet de gentiane en solution alcaline, en substituant à la solution iodo-iodurée de Gram, l'action de la liqueur de Van Swieten avant la décoloration par l'alcool.

III. — Culture et biologie du microbe

A. — Milieux liquides.

Il est facile d'obtenir une culture artificielle du streptococcus que renferme le lait malade : il suffit d'en semer une trace dans du lait pur ou, ce qui est plus démonstratif, dans du bouillon de poule, de veau, de porc, de cheval, de levure de bière, etc... Si le bouillon est neutre ou légèrement alcalin, déjà, après vingt-quatre heures de séjour à l'étuve, le ballon renferme une quantité prodigieuse de chaînettes semblables à celles qui existent dans le lait, mais toujours beaucoup plus longues.

La photographie (pl. IV) montre, à un grossissement de 1360 diamètres, la disposition qu'affecte dans les cultures le streptococcus de la mammite.

Elle montre nettement comment il se développe : l'article s'allonge, puis subit en son milieu un étranglement qui, par degrés successifs, tous visibles sur la préparation, le partage en deux articles nouveaux, liés entre eux par un fil muqueux suffisant à maintenir faiblement adhérents les divers grains de la chaîne.

L'aspect de la culture est un peu différent suivant que la mamelle dont provient le lait ensemencé est malade depuis plus ou moins longtemps.

Ordinairement le microbe forme au fond du ballon de culture un léger dépôt, blanchâtre, opaque, uniquement formé de chaînettes; si le ballon est resté immobile, le bouillon conserve sa

limpidité ; la moindre agitation soulève le dépôt et le dissémine dans la masse du liquide qui devient louche et perd sa transparence.

Parfois, le microbe forme de légers flocons d'apparence soyeuse, très analogues à ceux que donne la culture de la bactéridie charbonneuse ; mais ces flocons sont plus fragiles ; ils se dissocient facilement par l'agitation, et leurs débris troublent uniformément la transparence du bouillon jusque-là limpide.

Ces milieux liquides semblent plus favorables à la culture du microbe lorsqu'on leur ajoute une petite quantité, deux à cinq pour cent, de sucre (glycose, lactose, sucre de canne, mannite) ou surtout de glycérine. Au contraire, les bouillons additionnés de chlorure de sodium ou de peptone, excellents pour la culture de beaucoup d'autres microbes, constituent de mauvais milieux pour la culture du streptococcus de la mammite.

Le bouillon neutre ou légèrement alcalin lorsqu'on l'ensemence est déjà nettement acide après vingt-quatre ou quarante-huit heures, et l'acidité augmente à mesure que la culture s'accroît; elle est toujours plus intense lorsque la culture a été faite dans du lait ou dans des milieux sucrés ; elle est beaucoup plus lente à apparaître et toujours moins intense lorsque le milieu nutritif a été additionné d'une notable proportion de sérum pur.

Pendant plusieurs jours, la culture continue avec la même intensité, et l'on voit graduellement le dépôt augmenter d'épaisseur ; puis elle se ralentit pour cesser bientôt complètement ; le dépôt se tasse et constitue, à la longue, une pellicule assez solide formée d'une myriade de chapelets enchevêtrés en tous sens et comme feutrés.

Si l'on a soin d'ensemencer chaque jour un nouveau ballon de culture avec la culture de la veille, on peut l'entretenir indéfiniment avec tous les caractères qu'elle offrait au début ; mais si l'on attend quelques semaines pour faire une nouvelle culture, il peut se faire que le liquide ensemencé demeure stérile : l'organisme a perdu la faculté de se reproduire ; — toutes choses égales d'ailleurs, il reste vivant beaucoup plus longtemps dans les ballons qui sont conservés à l'abri de la lumière.

Toutes ces particularités s'observent identiques dans les cultures qui sont faites au contact de l'air comme dans celles qui sont faites dans le vide. Le microbe est donc à la fois aérobie et

anaérobie, et, comme les cultures à l'abri de l'air meurent à peu près aussi rapidement que celles qui sont faites à son contact, il est permis d'en induire que ce n'est pas l'oxygène de l'air qui tue l'organisme.

Les chaînettes ne se cultivant pas dans les milieux acides et les liquides où elles se cultivent devenant promptement acides, on peut se demander si la mort n'est pas due à cette acidification du liquide de culture.

En ajoutant à ce liquide une petite quantité de carbonate de chaux pulvérisé, on lui conserve sa réaction alcaline et l'on obtient une culture beaucoup plus abondante. De plus, même alors que la pullulation du microbe a depuis longtemps cessé, ce microbe est resté vivant avec toutes ses propriétés, et lorsqu'on le sème dans un milieu favorable, il pousse aussi vigoureusement que tout d'abord.

Nous avons pu souvent obtenir de belles cultures en puisant la semence dans des cultures vieilles de quatre, six et huit mois lorsqu'au liquide de culture, nous avions eu le soin d'ajouter un peu de carbonate de chaux.

L'acide produit par la multiplication du microbe se fixe sur le carbonate de chaux et le dissout peu à peu, et cette production d'acide, de même que la vigueur de la culture qui se fait dans les milieux sucrés, portent à croire que c'est aux dépens du sucre que se fait la pullulation du microbe et l'acide qui paraît en être la conséquence.

Cette induction est facile à vérifier.

Du bouillon de poule ou de levure, additionné d'une petite quantité de glycose ou de lactose (4 pour 100) et de carbonate de chaux (1 pour 100), étant ensemencé et mis à l'étuve, on y voit peu à peu disparaître le sucre. Le même résultat s'obtient également vite si l'on emploie comme milieu de culture du lait pur, additionné de carbonate de chaux.

La disparition du sucre survient d'autant plus rapidement, toutes proportions gardées, qu'il est en solution plus étendue dans le liquide de culture; c'est ainsi que cinq à six jours de séjour à l'étuve suffisent pour que toute trace de sucre disparaisse dans les bouillons qui renferment de 1 à 2 1/2 pour 100 de glycose; il faut huit à dix jours pour détruire la même quantité de lactose; au contraire, il faut de six semaines à deux mois pour

que le microbe épuise le liquide lorsque la proportion du sucre s'élève à 5 pour 100.

Le sucre de canne se comporte absolument comme la glycose et la lactose; il est intéressant de noter qu'à aucun moment de la culture la liqueur de Fehling ne révèle dans le liquide la présence du sucre interverti; pour que la réduction s'opère, il faut, au préalable, ajouter au liquide sucré une trace d'acide sulfurique; le sucre de canne est donc utilisé tel quel pour la nutrition du microbe

Les liquides additionnés de mannite donnent des cultures aussi vigoureuses et aussi promptement acides qu'avec les autres sucres; il ne nous est pas possible de dire quelles modifications éprouve la mannite, ses réactions chimiques étant des plus obscures; mais la saveur du liquide permet de savoir à peu près à quel moment tout le sucre a disparu.

L'acide produit par la multiplication de l'organisme, aux dépens du sucre que renferme le liquide de culture, forme avec le carbonate de chaux un nouveau sel calcaire; il est facile de voir que ce nouveau sel est soluble ; il suffit de n'ajouter au liquide de culture qu'une très petite quantité de carbonate de chaux; à mesure que le sucre est détruit, le dépôt formé par le carbonate de chaux diminue ; il finit même par disparaître, et tout aussitôt le bouillon, resté neutre jusqu'alors, devient acide.

Si, lorsque la culture est terminée, ce qu'indique la disparition du sucre, on filtre le liquide pour le placer ensuite en couche mince sous la cloche de la machine pneumatique, en présence de l'acide sulfurique, on obtient bientôt, avec l'évaporation du liquide, une cristallisation abondante du nouveau sel de chaux produit par la culture du microbe.

Les cristaux ainsi formés sont jaunâtres et mélangés à une petite quantité de chaux : on les purifie aisément en les dissolvant à chaud dans l'alcool fort ; la solution alcoolique filtrée est évaporée à l'air libre et donne alors de magnifiques cristaux très blancs formés d'une myriade de longues aiguilles soyeuses.

M. Roux, qui a bien voulu purifier ce sel et en faire l'examen cristallographique, le croit identique au lactate de chaux obtenu par la méthode classique.

Ainsi donc le streptococcus de la mammite contagieuse des

vaches laitières jouerait, vis-à-vis du sucre, le même rôle que le ferment lactique dont il diffère à tant d'égards.

B. — Milieux solides.

Les milieux solides (gélatine-peptone, gélose, sérum gélatinisé, additionnés ou non de glycérine) peuvent aussi être utilisés pour la culture du streptococcus de la mammite ; mais la culture s'y fait beaucoup moins vite et est moins abondante que dans les milieux liquides.

Inoculé par *piqûre* dans la gélatine-peptone, dès le troisième jour, l'organisme accuse son développement par une mince pellicule arrondie, peu étendue, à la surface, et par un léger trouble tout le long du trajet de l'aiguille; bientôt on y voit apparaître un grand nombre de petits points blanchâtres, opaques, granuleux, dont l'entassement forme au centre de la gélatine une ligne épaisse à bords dentelés. Une seule fois nous avons vu, de cette ligne centrale, s'irradier dans l'épaisseur de la gélatine une multitude d'arborisations délicates, ramifiées en tous sens.

La gélose donne une culture analogue mais encore moins abondante.

Inoculé par *stries* à la surface de la gélatine-peptone, de la gélose ou du sérum gélatinisé, il apparaît le long de la strie, de chaque côté, sur une petite étendue en surface, une infinité de petites colonies arrondies, translucides, reflétant une teinte blanchâtre, qui se confondent parfois en une mince pellicule dont les bords nettement délimités paraissent plus épais et plus opaques. Ces milieux solides ne se liquéfient jamais sans l'influence du microbe.

Les cultures *sur plaques* dans la gélatine peptone donnent à la température de 16 à 18 degrés, des colonies que l'on commence à percevoir dès le troisième ou le quatrième jour; elles se développent indifféremment dans les couches superficielles ou dans les couches profondes de la gélatine, sous forme de petites masses, rondes, légèrement granuleuses, très nettement délimitées sur leur contour. D'abord transparentes, elles prennent bientôt, lorsqu'on les examine au microscope (Verick, objectif n° 2, oculaire n° 2), une teinte jaune clair qui brunit peu à peu à mesure qu'elles grandissent et qu'elles vieillis-

sent. Leur développement n'est jamais très considérable ; au bout de cinq à six semaines, celles qui ont poussé à la surface de la gélatine forment une saillie très appréciable ; elles ont alors à l'œil nu une couleur blanchâtre : au microscope elles semblent brunes et opaques ; mais elles restent toujours bien délimitées et leur contour est accusé par une ligne très nette. Elles ne liquéfient jamais la gélatine.

III. — Reproduction de la maladie par l'injection dans les mamelles saines de cultures artificielles du streptococcus.

Si le streptococcus qui vient d'être décrit et que l'on trouve constamment, à l'état de pureté, soit dans le lait sécrété, soit dans l'épaisseur de la glande malade, est réellement l'agent essentiel de la maladie, on doit pouvoir le reproduire en injectant dans une mamelle saine, une culture pure de ce microbe. Les expériences que nous avons faites à diverses reprises confirment entièrement cette induction. En voici quelques exemples :

Première série. — Février 1884 [1].

A. — Sur une vieille vache normande, en bon état d'embonpoint, destinée à la boucherie, mais donnant encore environ cinq litres de lait par jour, nous avons injecté deux centimètres cubes de la douzième culture (dans du bouillon de poule) du streptococcus de la mammite, savoir : un centimètre cube à l'aide d'une longue et fine canule mousse, par le trayon du quartier antérieur gauche, et un centimètre cube à l'aide de l'aiguille de la seringue de Pravaz dans l'épaisseur même du quartier postérieur droit.

B. — Un centimètre cube de la même culture a été injecté par le trayon de la mamelle droite d'une chèvre délivrée depuis quinze jours et nourrissant deux chevreaux.

L'expérience fut prolongée pendant vingt-cinq jours. Dès les premiers jours, les mamelles inoculées fournirent un lait très riche en chapelets, et, pendant toute la durée de l'expérience, on put faire la même constatation; de même la réaction devint nettement acide, moins toutefois pour le lait de chèvre que pour le lait de vache ; de même aussi, le lait donné par la vache inoculée présenta rapidement de petits grumeaux de caséine solide. Toutefois les altérations du lait n'atteignirent pas l'intensité qu'on observe dans les conditions naturelles.

La mamelle postérieure droite de la vache devint promptement, au niveau du point d'inoculation, le siège d'une induration du volume d'une

1. *Bulletin Soc. cent. vét.* — Séance du 24 juillet 1884.

petite noix, qui augmenta graduellement de dureté et de volume; la mamelle antérieure gauche ne présenta pas de noyau induré; mais, à la fin de l'expérience, son tissu paraissait, en masse, plus ferme et plus dense que celui des glandes qui n'avaient pas subi d'inoculation.

L'examen microscopique de ces mamelles montra, pour le noyau induré du quartier postérieur droit, des lésions de sclérose analogues à celles décrites précédemment; pour le quartier antérieur gauche, les lésions étaient trop peu accentuées pour qu'on en pût affirmer l'existence. Chez la chèvre, la mamelle inoculée ne devint le siège d'aucune induration appréciable.

Deuxième série. — Août et septembre 1884[1].

A. — *Vache*, âgée de deux ans et demi, vêlée depuis six semaines.

Le 6 août 1884, à quatre heures du soir, nous injectons par le trayon du quartier postérieur droit, à l'aide d'une longue et fine canule mousse, un centimètre cube d'une huitième culture dans le bouillon de poule, du streptococcus de la mammite. La bête est séparée de son veau jusqu'au lendemain matin six heures.

Quinze jours après, la glande inoculée présente, dans sa moitié antérieure, un noyau induré du volume d'un œuf de poule, sans chaleur ni sensibilité ; le lait de ce quartier, recueilli purement, a son aspect normal; sa réaction est neutre; ensemencé dans le bouillon de poule, il donne une abondante culture de chapelets. Quarante-huit heures après, le lait recueilli, conservé purement, s'est spontanément coagulé; sa réaction est nettement acide et son sérum fourmille de chaînettes.

Le 2 septembre, nouvelle injection dans l'épaisseur du quartier antérieur gauche, à l'aide de la seringue de Pravaz, d'un centimètre cube d'une quatorzième culture dans le bouillon de poule. Dès le 9 septembre, on perçoit nettement, au niveau de l'injection, une petite tumeur indurée, un peu sensible à la pression, qui prend rapidement le volume d'une petite pomme, une dureté ligneuse et qui n'offre bientôt plus ni chaleur ni sensibilité. Dès le 9 septembre également, le lait fourni par cette mamelle, tout en ayant l'aspect normal, produit d'abondantes cultures du microbe.

Jusqu'au 5 janvier 1885, jour où la vache est morte du charbon, les deux mamelles inoculées ont présenté les mêmes caractères, et le lait qu'elles sécrétaient n'a pas cessé de charrier l'organisme inoculé, au point que les ballons ensemencés avec le lait recueilli après la mort dans ces deux mamelles, ont cultivé tout à la fois la bactéridie charbonneuse et le streptococcus de la mammite.

Cette vache n'avait jamais cessé d'allaiter son veau; à aucun moment ce veau n'a paru éprouver le moindre malaise.

B. — *Lisette*, chèvre, âgée d'un an; a mis bas, le 18 juin 1884, un chevreau qu'elle nourrit depuis.

Le 27 septembre 1884, nous injectons, par le trayon de la mamelle droite,

1. *Bulletin Soc. cent. vét.* — Séance du 23 juillet 1884.

à l'aide d'une canule mousse, un centimètre cube d'une quatorzième culture du microbe. Très rapidement, la glande présente dans sa masse un gros noyau induré, sans chaleur ni sensibilité; son lait, d'apparence normale, diminue de quantité, devient légèrement acide et fourmille de chapelets.

Le chevreau a été sevré au commencement de novembre, et la mère a été couverte de nouveau vers le 20 novembre; à ce moment les mamelles étaient taries, atrophiées au point qu'il n'y avait plus de différence appréciable dans le volume et la consistance des deux organes.

Dans la première semaine d'avril (quatre mois et demi de gestation), les mamelles se sont peu à peu développées et le noyau induré est redevenu perceptible; en même temps on pouvait constater que, tandis que la mamelle gauche donnait quelques gouttes de colostrum, comme c'est la règle à cette époque de la gestation, la mamelle droite donnait une assez grande quantité de lait d'apparence normale, mais un peu acide et fourmillant de chapelets.

Ainsi, après cinq mois de sommeil, pendant lequel elle semblait guérie, la glande se réveillait aussi malade qu'auparavant.

A la date du 15 juillet 1885, la mamelle inoculée est moins volumineuse que l'année précédente; elle présente toujours ce noyau induré, froid et indolent, qui caractérise l'affection, et elle donne à peu près autant de lait que la mamelle gauche; les deux laits ont le même aspect au moment de la traite. Mais tandis que celui fourni par la mamelle gauche reste alcalin et se conserve indéfiniment, quand il a été recueilli purement, l'autre tourne et s'acidifie en quelques heures.

Les résultats de ces expérience sont un peu différents; ceux de la derniere série sont beaucoup plus nets que ceux de la première. L'explication nous en paraît simple : Au début de nos recherches, nous ne savions pas qu'il était de première importance pour conserver au microbe toute sa vitalité, de ne pas trop laisser vieillir les cultures dont l'acidité augmente rapidement avec le séjour à l'étuve; il est donc probable que dans la douzième culture utilisée pour les inoculations faites en février 1884, la vigueur du microbe était notablement affaiblie, d'où les résultats incomplets de l'expérience.

Au contraire, pour les inoculations de la deuxième série, nous avons eu recours à des cultures qui, de la première à la dernière, avaient été faites en présence de carbonate de chaux, qui n'étaient jamais devenues acides, et qui, par conséquent, avaient conservé leur vigueur initiale : d'où les résultats beaucoup plus démonstratifs de ces dernières expériences.

IV. RÉSULTATS NÉGATIFS DE L'INGESTION ET DE L'INOCULATION DU MICROBE.

Dans l'observation rapportée au début de ce travail, nous avons dit que le nourrisseur ne renonçait à livrer son lait à la consommation qu'alors que ses altérations le rendaient invendable, c'est-à-dire alors que depuis longtemps déjà il fourmillait de chaînettes.

En présence du danger possible de l'usage de ce lait pour le consommateur et surtout pour les très jeunes enfants, et bien que le lait malade, soumis à l'examen du laboratoire municipal, fût jugé : « mauvais, non nuisible », nous avons voulu rechercher les effets que ce lait, si riche en microbes, pouvait produire sur l'organisation des jeunes animaux. A cet effet, nous avons institué l'expérience suivante, en mars 1884 :

Quatre chiens, âgés d'un mois, et quatre lapins, âgés de six semaines, reçurent chaque jour, pendant un mois, chacun un demi-litre de lait malade provenant de l'étable infectée : trois chiens et trois lapins consommèrent le lait cru ; le quatrième chien et le quatrième lapin ne le reçurent qu'après ébullition prolongée.

Au bout d'un mois, il était impossible de noter la plus petite différence dans l'état de santé des animaux mis en expérience.

Un lapin et un chien qui avaient consommé le lait cru furent sacrifiés : l'examen minutieux qui fut fait de leur appareil digestif ne montra pas la moindre lésion des tuniques intestinales, des plaques de Peyer ou des ganglions mésentériques.

D'autre part, le veau et les quatre chevreaux nourris par la vache et les chèvres qui ont servi aux expériences relatées plus haut n'ont jamais paru souffrir de l'altération du lait qu'ils n'ont pas cessé de consommer.

Nous sommes donc autorisé à conclure que l'usage alimentaire de ce lait altéré ne paraît offrir aucun danger.

Ce microbe qui produit si rapidement de si graves lésions de la mamelle, n'a-t-il d'action nocive que pour les éléments anatomiques de cet organe? Possède-t-il au contraire une action pathogène générale?

Il semble que la réponse à ces questions doit être négative, si nous en jugeons par les quelques expériences que nous avons faites à cet égard :

Le 8 septembre 1884, trois jeunes chiens, deux petits chats, deux chevreaux, deux cobayes et deux lapins ont reçu en injection, dans la cavité péritonéale, chacun un centimètre cube d'une quinzième culture du streptococcus.

Le 15 octobre 1884, ces mêmes animaux reçoivent, en injection intraveineuse, chacun un centimètre cube d'une vingtième culture du même organisme.

Ces animaux n'ont jamais paru malades; à l'autopsie qui en a été faite, nous n'avons trouvé aucune lésion, locale ou viscérale, pouvant se rattacher à l'action du microbe inoculé.

V. — Etiologie. Voies de la contagion.

La mammite que nous venons d'étudier étant, sans conteste, sous la dépendance exclusive de l'action d'un microbe bien déterminé, la contagion seule doit être invoquée pour expliquer son apparition dans une étable et sa propagation à des animaux restés sains jusque-là.

C'est toujours sur une bête récemment introduite dans l'étable que la maladie a été observée en premier lieu; mais quelle voie suit la contagion pour atteindre les voisines de la bête malade?

Nous croyons fermement que c'est la main de la personne chargée de la traite qui transporte les germes du contage du trayon malade au trayon sain. Non seulement le trayeur néglige de se laver les mains lorsqu'il passe d'une vache à la suivante; mais encore c'est l'habitude générale dans toutes les vacheries de malaxer le trayon, avant de commencer la traite, en l'imprégnant à diverses reprises du lait qu'on vient de recueillir; il est facile de comprendre que, si ce lait renferme des streptococcus, la petite couche qui, après la traite, reste adhérente au tégument peut devenir le point de départ de l'infection de la mamelle. Cette hypothèse tire plus de force des considérations suivantes :

La mammite, connue des vieux praticiens sous le nom d'induration de la mamelle, reste toujours à l'état de cas isolés dans les pays d'élevage, là où il n'existe pas de contact direct ou

indirect entre le pis de la vache malade et celui de ses voisines ; son caractère contagieux n'apparaît guère que lorsqu'elle envahit une grande agglomération de vaches laitières, où le lait est produit industriellement. Voici d'ailleurs un fait d'observation qui vient à l'appui de notre hypothèse et qui a presque la valeur d'une expérience.

Dans l'une des étables où nous avons été appelés, la première vache malade avait été traite, à la gare d'arrivée, à la descente même du wagon, par le vacher d'une étable voisine depuis longtemps infectée par la maladie : moins de six semaines après, deux quartiers étaient indurés, leur lait invendable et bientôt, de cette bête, la maladie se transmettait à la plupart des autres vaches ; l'enquête faite par le propriétaire établit que l'affection n'existait pas dans l'étable d'où cette vache provenait antérieurement. (Fait inédit.)

VI. — Prophylaxie

Partant de cette idée que la maladie ne se propage dans l'étable que par la contagion, et que les mains de l'individu chargé de la traite en sont les voies principales, nous avons cru devoir, dans toutes les étables où la maladie a été reconnue, prescrire les mesures prophylactiques ci-après :

« Avant la traite, la personne chargée de cette besogne devra se laver les mains et laver le pis de la vache avec une solution d'acide phénique à 3 °/₀.

« Ce double lavage sera répété chaque fois que le trayeur approchera d'un nouveau sujet.

« Les vaches malades seront traites en dernier lieu, en commençant pour chacune d'elles par les quartiers sains. Le lait des quartiers indurés sera recueilli à part et ne devra servir qu'à l'alimentation des porcs. »

Là où ces précautions si simples ont été prises, la contagion a cessé ses ravages ; pas une bête nouvelle n'est devenue malade ; et, dans plusieurs étables où, après la disparition du mal, le nourrisseur avait cru pouvoir revenir aux anciens errements, la maladie a reparu avec la même gravité.

Nous avons eu l'occasion de visiter une étable où la mammite n'avait frappé qu'une seule bête ; le nourrisseur, ayant remarqué que l'induration primitivement localisée à un seul

trayon avait successivement envahi les trois autres, avait eu l'heureuse idée d'éloigner la vache malade, et de ne jamais la traire qu'en dernier lieu, « *afin* », disait-il, « *de ne pas transporter son mal aux autres* ». De lui-même, il avait appliqué la mesure prophylactique la plus efficace.

VII. — Traitement.

Ne pourrait-on pas obtenir la guérison des bêtes malades ? le retour à l'état physiologique de la mamelle indurée ?

En considérant que le streptococcus ne cultive pas dans les milieux acides, que sa culture, très active dans un bouillon alcalin, se ralentit à mesure que la réaction du liquide devient acide, et cesse bientôt complètement, nous avons été conduits à essayer l'action sur les glandes malades de la solution d'acide borique à 4 %. L'expérience des chirurgiens a montré que cet antiseptique est le plus anodin, le moins irritant de tous.

Si la lésion est récente, on peut en obtenir la guérison complète ; il suffit d'injecter par le trayon, aussitôt après la traite du soir, de cent à cent cinquante grammes de la solution tiède d'acide borique et de répéter l'injection deux ou trois fois à cinq à six jours d'intervalle. Le noyau induré diminue graduellement pour disparaître complètement ; le lait repend peu à peu ses caractères normaux et bientôt les ballons qu'il a servi à ensemencer demeurent stériles ; malheureusement, la glande qui a été malade ne donne jamais autant de lait que les autres.

Si la lésion est déjà ancienne et l'induration considérable, on ne peut espérer une guérison complète ; le mieux est de renouveler l'injection d'acide borique quatre ou cinq fois à douze heures d'intervalle ; on provoque ainsi le tarissement complet de l'organe ; mais on obtient aussi ce résultat avantageux de détruire rapidement le foyer de contagion.

Parfois enfin, mais très rarement, nous avons rencontré des vaches malades depuis si longtemps que le tiers ou la moitié de la glande était envahie par l'induration ; chez celles-ci l'acide borique restait impuissant, soit à faire disparaître la lésion soit à tarir la sécrétion de la glande, et le lait produit restait aussi profondément altéré qu'avant le traitement ; il est probable que le liquide injecté était en trop petite quantité pour atteindre et imprégner tous les points malades.

DISCUSSION AU SUJET DE QUELQUES TRAVAUX RELATIFS A LA VACCINATION ANTIRABIQUE DES ANIMAUX

PAR LE Dr N. GAMALEIA [1]

Directeur-adjoint de l'Institut bactériologique d'Odessa.

Après avoir expérimentalement démontré la possibilité de conférer aux chiens un état réfractaire contre la rage suffisant pour qu'ils résistent à toutes les épreuves *consécutives* à la vaccination [2], M. Pasteur, par une déduction hardie, passa, au moyen de quelques expériences, à la prophylaxie de la rage *après* morsure.

Cette transition ne se heurtait du reste à aucune impossibilité théorique, comme l'ont prétendu divers auteurs [3].

Si on se place, en effet, au point de vue biologique et si on se refuse à considérer l'organisme comme un vase inerte où l'on fait des mélanges, il n'est pas du tout impossible de comprendre « comment on peut neutraliser l'action d'un virus en inoculant, postérieurement à son intervention, une série progressive de virus, allant même jusqu'à un virus beaucoup plus fort que le primitif ». Il est clair qu'on peut parvenir, tout aussi bien après qu'avant la morsure, à augmenter la résistance des cellules vivantes au développement du virus déposé dans la plaie. La thérapie et la guérison des maladies infectieuses ne consistent souvent que dans l'établissement, après l'infection, de cet état réfractaire de l'organisme au virus. Et des faits nombreux (habi-

1. PASTEUR. Nouvelle communication sur la rage. *Comptes rendus. Acad. des Sc.* 2 nov. 1886.

PASTEUR. Lettre à M. Duclaux sur la rage. (*Dans ce recueil*, p. 3.)

FRISCH. (Voir *Deutsch. med. Woch.* nos 31 et 33, 1886, et *Centralblatt f. Bacter. und Parasit*, no 3, 1887.)

BARDACH. Sur la question des vaccinations rabiques. *Wratch* no 2, 1887 Extrait dans ce recueil, no 2.

SPITZKA. Comment peut-on prévenir la fausse hydrophobie? *Journal of compar. Med. a. Surgery*. New-York, 1886.

ABREU. La rage. *Lisbonne*. Typog. Nation., 1886.

DE RENZI ET AMOROSO. Recherches expérimentales sur la rage. *Rivist. Clin. et terap.* Février 1887.

2 Voir les expériences faites devant la commission de la rage.

3. Voir surtout *Wiener medicinische Wochenschrift* 1886, *passim*.

tude, acclimatation) prouvent que l'infection peut conférer l'immunité, sans déterminer toujours une maladie.

Tout aussi peu solide est l'objection tirée de l'analogie avec la variole-vaccine.

« L'évolution (de la vaccine) est complète, et la protection est acquise lorsque l'aréole, le cercle rouge, a apparu autour de la pustule, et cela arrive d'ordinaire le neuvième jour après l'opération. Sur un sujet en puissance de variole, l'évolution du vaccin est la même, les deux virus se développent concurremment sans se gêner en apparence, et comme il faut douze jours pour la variole entre le moment de l'infection et l'apparition des premiers symptômes, le virus vaccinal gagne trois jours et peut, arrivé le dernier, dépasser son adversaire. Supposez, dit M. le Dr Marson, une personne non vaccinée, inhalant le germe de la variole le lundi : si elle se fait vacciner le mercredi au plus tard, la vaccination aura le temps d'empêcher le développement de la variole ; si elle attend jusqu'au jeudi, la petite vérole apparaîtra, mais modifiée ; si la vaccination est retardée jusqu'au vendredi, elle deviendra inutile : l'aréole, indice de la protection, n'ayant pas eu le temps d'apparaître avant le début de la variole [1] ».

Cette citation suffit pour indiquer que dans cette question l'issue dépend de la rapidité relative de l'acquisition de l'état réfractaire, comparée à l'incubation plus longue de la maladie variolique ; et que par conséquent l'analogie conduit à admettre que la rage, dont l'incubation est comparativement très longue, pourrait facilement être prévenue après la morsure. [2]

Mais tout en admettant la possibilité théorique de la vaccination après morsure, il n'en restait pas moins à en donner la preuve expérimentale.

On pouvait, en effet, se demander, si pendant le temps variable qui s'écoule entre la morsure et la fin des inoculations préventives, le virus rabique ne serait pas assez développé pour briser toute résistance organique consécutive, donnée par la vaccination. Ainsi, j'essayais dans un autre travail [3] de démontrer qu'il y a une période de développement silencieux du virus

1. Duclaux. le *Microbe et la maladie*. Paris, Masson.
2. Gamaleia. *Annuaire médical du Pr Anrep*, année 1887.
3. Rapport à la Société médicale d'Odessa, juin 1886.

rabique dans les centres nerveux, et que pendant cette « incubation nerveuse latente » la vaccination n'est plus efficace.

La pratique de la prophylaxie antirabique chez l'homme soulève bien d'autres questions cliniques auxquelles on ne pourrait répondre que par une étude expérimentale complète sur la vaccination après morsure. Cette étude n'a pas été faite, et les expériences publiées jusqu'ici sur la vaccination se rapportent à une autre question.

M. Frisch, notamment, a commis la faute d'identifier dans son esprit la vaccination après l'inoculation par trépanation à la vaccination après morsure, ou au moins de faire des expériences sur la première pour juger de l'efficacité de la dernière. Il a choisi l'inoculation par trépanation parce qu'elle donne la rage dans tous les cas, mais il n'a pas remarqué que ce mode d'infection change tout à fait les conditions du problème.

Le virus rabique, en effet, est alors porté immédiatement dans les centres nerveux qui sont par excellence son terrain de culture, l'incubation rabique est abrégée aux dépens de la première période (de la morsure à l'arrivée du virus dans les centres) et la réussite de la vaccination devient évidemment plus difficile. Autrement dit, les expériences de M. Frisch portaient non sur la question : peut-on prévenir par une vaccination les effets du virus déposé dans une morsure, mais sur celle-ci : peut-on arrêter par la vaccination le développement du virus rabique dans les centres nerveux?

M. Frisch dans ses premières expériences n'a réussi, dans ces conditions, à sauver qu'un seul chien ; mais comme ce chien a succombé à une seconde inoculation rabique, on ne peut rien conclure de cette expérience. M. Pasteur, au contraire, a trouvé un mode de vaccination rapide, en un seul jour, qui réussit à donner des résultats positifs incontestables.

M. Frisch, pourtant, a échoué, même avec cette méthode rapide qui, à Odessa, a donné au contraire de beaux succès.

Les recherches à l'Institut bactériologique d'Odessa portaient directement sur la question suivante : Peut-on réussir à conférer l'immunité pendant « l'incubation nerveuse latente? »

Les premières expériences ont été conduites par M. le Dr Dorochewsky, qui faisait la vaccination à deux reprises, en injectant les moelles non virulentes avant la trépanation et les

moelles virulentes après. Elles n'ont pas réussi à prévenir la rage.

M. Bardach, qui a adopté la méthode rapide de M. Pasteur, a obtenu des résultats positifs excellents. Il a abouti, notamment, à sauver 10 chiens sur 15 chiens inoculés par trépanation. Ces résultats positifs, appuyant ceux de M. Pasteur, ont une grande importance.

Ils donnent une preuve irréprochable de l'efficacité de la méthode qui, dans les conditions les plus défavorables, peut sauver un certain nombre de chiens voués à une mort assurée.

Ils prouvent que la vaccination peut arrêter le développement du virus dans le système nerveux.

Cette réussite, cependant, n'est pas du tout constante et elle varie « avec la rapidité et l'intensité de la vaccination. » (M. Pasteur.)

Ce dernier fait, ainsi que certains autres, nous conduisent à considérer *l'immunité rabique non pas comme un état réfractaire absolu, mais comme une résistance relative qui peut être augmentée par des vaccinations réitérées, qui peut d'un autre côté être insuffisante en présence de grandes doses de virus, ou par suite d'un développement hâtif du virus dans les centres nerveux* [1].

M. Bardach, cherchant à expliquer la contradiction entre les conclusions de M. Frisch et ses propres résultats conformes à ceux de M. Pasteur, indique comme une cause possible d'erreur l'inconstance du « virus de passage » de M. Frisch (donnant des incubations de 8 à 12 jours), tandis que ce virus donnait une durée d'incubation constante dans des milliers de cas à Paris et dans plus de cinq cents à Odessa. Nous croyons pourtant que l'interprétation des résultats négatifs de M. Frisch ne peut être donnée avant la publication des détails de ses expériences.

Il est tout au contraire facile d'apprécier à leur juste valeur les expériences dont il nous reste à parler, et de leur dénier toute portée scientifique, puisque leurs auteurs n'ont pas observé les règles élémentaires de la méthode expérimentale [2].

Ainsi, M. Spitzka, qui croit que l'hydrophobie est due surtout

1. Cette thèse se vérifie pleinement par les résultats statistiques de la prophylaxie rabique chez les hommes mordus. Société médicale d'Odessa, oct. 1886.

2. Roux, *Nouvelles acquisitions sur la rage, thèse de Paris,* 1883.

à l'action de la peur et non pas au virus spécifique, a fait quelques expériences de trépanation sur les chiens pour prouver que les symptômes de la rage paralytique peuvent être provoqués par toutes sortes des substances irritantes. Il a, en effet, déterminé, « des paralysies et des contractures, » trouvé à l'autopsie des méningites et encéphalites purulentes, et *a conclu* à la non existence de la rage comme maladie spécifique infectieuse.

Dans une autre publication (*Brit. med. journal*, 1886, p. 842), il exprime l'opinion, qu'il est presque impossible de conserver, en vie, un animal inoculé par trépanation avec une moelle fraîche, non rabique.

M. Abreu [1] pense aussi « que les convulsions et les paralysies des animaux trépanés et inoculés sont des symptômes universels, se produisant quand la nature et les hommes troublent la vie motrice et sensitive du système nerveux ». Voici comment il résume les résultats de ses expériences :

La moelle d'un lapin mort de rage paralytique, déposée par injection à travers une ouverture du crâne sur le cerveau d'un lapin, produit une maladie qui se caractérise par des convulsions suivies d'une paralysie partielle devenant ensuite complète.

Mais la moelle d'un lapin sain, sacrifié en pleine santé, et déposée par injection au travers d'une ouverture pratiquée dans le crâne sur la cervelle d'un lapin, produit-elle aussi un certain état morbide ?

Elle produit une maladie qui se caractérise par des convulsions suivies d'une paralysie partielle, puis complète.

Maintenant, quant aux périodes de temps (d'incubation), je dirai que les apins inoculés avec cette moelle rabique, sont morts chez moi de paralysie lau bout d'un laps de temps allant d'un jour à cinq mois ; et les lapins inoculés avec la moelle saine sont morts également chez moi de paralysie au bout de périodes de temps variant entre un jour et cinq mois.

Ces résultats, contenus dans un rapport officiel au président du conseil des ministres (Portugal), sont le fruit de cinq mois d'expérimentation.

MM. Renzi et Amoroso ont mis beaucoup moins de temps [2] a arriver à des résultats de même valeur.

1. *Journal de médecine de Paris*, n° 6, 1887.

2. Ces savants écrivaient le 1er janvier 1887 dans *Rivist. clin. et ter.* « Les expériences faites jusqu'à présent ont démontré d'une manière irréfutable l'exactitude

Je citerai quelques exemples de leurs expériences et de leurs conclusions.

La moelle d'un homme hydrophobe séchée pendant 15 jours a donné la mort par trépanation au lapin en six jours. Les auteurs *croient* que ce lapin est mort de rage. Ils inoculent son bulbe, par trépanation, à un autre lapin, et constatent qu'il meurt en *40 jours.*

Les inoculations intraveineuses ne produisent que *rarement* la rage.

L'inoculation sous-cutanée du sang rabique *tue* leurs animaux d'expérience.

L'inoculation du virus de passage par trépanation a laissé *vivants* 16 lapins sur 84, etc.

Mais il faut surtout citer leurs expériences sur la trépanation des chiens[1], — trois en tout.

« Un des (deux) chiens soumis aux vaccinations antirabiques intensives a commencé à présenter les symptômes paralytiques, agitation, tremblements, changement de la voix et tentatives de mordre *deux jours après la trépanation* ; l'autre, le plus robuste des trois, a été tout à fait bien portant jusqu'au *cinquième jour*, quand pris d'un accès convulsif, il roula par terre laissant écouler une forte quantité de bave écumeuse de sa bouche.

« Les convulsions se sont prolongées presque sans intervalle jusqu'à la mort. Dans les moments de trêve convulsive, *quand on approchait de l'animal la cruche à l'eau, se produisaient des mouvements évidents de spasme pharyngien et le chien reculait terrifié.* Les mêmes phénomènes moins évidents se produisirent à la vue de la nourriture. »

« La surface des méninges et du cerveau a été trouvée (à l'autopsie) parfaitement saine. »

Cette expérience en dit assez long sur la méthode des au-

des recherches pratiquées par M. Pasteur sur les animaux. » Et ils annoncent qu'ils peuvent commencer la prophylaxie des mordus.

Le 17 janvier ils disent (même revue, n° 2) : « Ainsi : la prophylaxie antirabique, d'après les vues de M Pasteur, qui avait pour base les recherches expérimentales, n'y trouve aucun fondement. »

1. Les auteurs ont employé le virus de passage parce que, comme ils l'expliquent dans un journal politique, ce virus seul donne des résultats connus et constants.

teurs, ainsi que sur leurs connaissances en fait de rage canine et de pathologie nerveuse.

Rentrant dans le domaine de la science, nous pouvons donner, comme conclusion générale de cette étude, que la *possibilité de la vaccination après l'infection est expérimentalement prouvée.*

La grande portée théorique de ce fait est facile à saisir : la possibilité de la vaccination après l'infection, une fois prouvée, ouvre des aspects nouveaux sur les moyens de lutter contre les maladies chroniques, comme par exemple la tuberculose.

REVUES ET ANALYSES

J. Soyka. Sur la théorie des oscillations des eaux profondes. *Prag. med. Wochensch.*, nos 28 à 31, 1885. — A. Pfeiffer. Rôle de la capillarité du sol dans le transport des bactéries. *Zeitschr. f. Hygiene*, t. I, p. 394. — Soyka. Réponse à M. le Dr Pfeiffer, *même recueil*, t. II, p. 96.

La question en jeu dans cette discussion est l'appréciation du rôle hygiénique que jouent les variations de niveau des eaux souterraines, en amenant plus ou moins près de la surface les germes nuisibles dont elles peuvent être chargées. Dans une première série d'expériences, Soyka faisait plonger dans une culture d'un microbe quelconque (bacillus subtilis, bacillus anthracis, micrococcus, prodigiosus, etc.) l'extrémité inférieure d'un tube de verre, rempli de terre ou de matériaux divers, et dont le contenu avait été stérilisé à l'avance. Le liquide y montait par capillarité, et à divers intervalles, on enlevait un peu de la couche supérieure de la terre qu'on ensemençait dans un liquide nutritif, pour savoir si les microbes du fond y étaient parvenus.

L'expérience montre, et ce résultat n'a rien d'imprévu, qu'ils y arrivent d'ordinaire au bout d'un temps très court. Mais Soyka s'était servi de tubes de verre ayant environ un centimètre et demi de diamètre. En répétant ces expériences avec des tubes d'au moins cinq centimètres de diamètre, percés d'un trou dans le fond pour la pénétration du liquide, Pfeiffer trouve que les microbes ne s'élèvent dans le tube que de deux à trois centimètres au-dessus du niveau extérieur ; il est vrai qu'il emploie pour remplir le tube de tout autres matériaux que Soyka. Mais au lieu de porter son attention sur cette circonstance, capitale pourtant dans l'espèce, il accuse d'erreur les expériences de Soyka.

Là-dessus, ce dernier répond, et après avoir cherché à prouver par les mathématiques (et quelles mathématiques !) que Pfeiffer a mal opéré et est dans l'erreur, il recommence ses expériences avec un autre dispositif, des tubes plus larges, et retrouve ses anciens résultats.

Je crois qu'il a raison, mais je crois que M. Pfeiffer n'a pas tort. L'un et l'autre paraissent peu au courant des phénomènes capillaires, des causes qui les produisent et des lois qui les régissent. Théoriquement et pratiquement, tous les cas sont possibles dans la circulation de l'eau et dans la circulation simultanée des microbes au travers des méats du sol.

Si la terre est formée d'éléments trop volumineux, galets, graviers, sables grossiers, laissant entre eux des interstices de dimensions sensibles à l'œil, les forces capillaires y seront petites ou nulles, et ne tendront que

a blement à élever l'eau au-dessus de son niveau. Les eaux souterraines s'élèveront alors après les pluies, s'abaisseront avec la sécheresse, à peu près comme elles le font dans les puits, mais, en montant ou en descendant, elles entraîneront naturellement avec elles tous les microbes qui les habitent.

Si la terre est une terre végétale ordinaire, formée d'éléments fins, alors même qu'ils ne seraient pas très réguliers, les forces capillaires interviennent, et peuvent amener une aspiration qui soulève l'eau d'autant plus haut que les éléments du sol sont plus fins et plus réguliers. Comme les conduits dans lesquels l'eau circule sont très larges comparativement aux dimensions des microbes, ceux-ci suivent l'eau qui les entraîne, et montent aussi haut qu'elle. Ce sont les conditions, peu problématiques, des expériences de Soyka.

Mais si la terre est formée d'éléments encore plus fins, de sable tassé, de grès poreux, de couches calcaires perméables, et si les espaces capillaires dont sont parcourus toutes ces roches homogènes sont suffisamment fins, on se trouve alors dans un cas nouveau, révélé par les expériences récentes sur les filtres poreux, spécialement sur les filtres Chamberland. Les pores continuent à être perméables à l'eau, mais cessent de l'être aux microbes. Ceux-ci sont retenus sur les parois par une attraction capillaire, analogue à celle qui fixe les matières colorantes sur les tissus, et l'eau qui a traversé une certaine épaisseur de ces terres fines peut en sortir absolument privée de germes. C'est ainsi qu'est amenée, dans la nature, la stérilité des eaux des sources profondes. Très riches en microbes au moment ou elles ont traversé les couches superficielles du sol pour gagner les profondeurs, ces eaux s'en sont dépouillées dans une longue circulation souterraine, et peuvent nous revenir par des conduits même assez larges sans se peupler de nouveau.

Ici, la capillarité du sol travaille pour nous, si elle travaille contre nous, et pour nous amener les microbes de la profondeur, dans le second cas que nous envisagions tout à l'heure, mais, même dans ce second cas, il ne faut pas se hâter de conclure, et c'est ici que nous pouvons discuter la valeur pratique des expériences de Soyka et Pfeiffer, après avoir discuté leur valeur théorique. C'est que les choses ne se passent pas dans la nature comme dans les expériences de ces savants, qui mettent de la terre sèche et stérilisée en contact par sa partie inférieure avec un bouillon chargé de microbes. La terre est rarement sèche, surtout à quelques centimètres de profondeur, et elle n'est jamais stérile. Si elle n'est pas sèche, les phénomènes d'aspiration capillaire ne s'y produisent pas, ou ne s'y produisent qu'au fur et à mesure de l'évaporation. De plus, les microbes de la profondeur, qui pourraient être appelés à la surface par ces phénomènes d'ascension capillaire, y trouvent la place prise, et prise par des microbes qui s'accommodent mieux qu'eux des conditions d'habitat de ces couches superficielles, car notre monde est assez vieux pour que, au moins chez les microbes, chaque place soit occupée par l'espèce qui sait le mieux s'y maintenir. C'est donc une question de concurrence vitale, et non une simple question d'effet capillaire, qui peut arrêter ou limiter l'apparition à la surface du sol des germes de la profondeur.

La question quitte ainsi le terrain de la physique pour passer sur celui de la physiologie. Mais de ce côté, la question est bien peu avancée. Toutes les études sur les microbes du sol, de même du reste que celles sur les microbes des eaux, ont négligé jusqu'ici étude des microbes anaérobies, c'est-à-dire de ceux qui vivent de préférence dans les profondeurs, là ou l'oxygène est plus rare. Ce sont pourtant les plus intéressants au point de vue pathogène. Les microbes aérobies, agents de combustion, peuvent présider aux maladies de peau ou des organes aérés, mais ne peuvent vivre facilement dans les tissus Si on les a étudiés plus que les autres, c'est qu'on n'avait pas de technique facile pour la culture des anaérobies, M. Roux nous en a donné une [1] et il importe de procéder au plus tôt à l'étude ces microbes anaérobies du sol et des eaux, dont on a oublié trop facilement les propriétés et même la présence, dans tous les travaux publiés jusqu'ici sur ce sujet.

Dx.

Du nombre des bactéries renfermées dans la glace, par M. C. Frankel (*Koch und Flüger's Zeitschrift f. Hygiene*, 1886, Bd I, Heft 2, p. 302-314).

On se sert à Berlin de trois espèces de glaces : l'une, naturelle, provient en grande partie des étangs situés en amont et en aval de la ville et qui sont en communication directe ou indirecte avec la Sprée ; une autre espèce est obtenue artificiellement par la congélation de l'eau des puits de la ville ; une troisième enfin est fabriquée avec de l'eau distillée. L'auteur a cherché à déterminer, par les méthodes bactérioscopiques bien connues, le nombre des germes contenus dans ces diverses sortes de glace.

Un centimètre cube d'eau provenant de la fusion de divers échantillons de glace naturelle renferme un nombre de germes variant de 8,000 à 21 ; la moyenne est de plusieurs milliers par centimètre cube ; c'est donc une glace très impure. Celle qui est obtenue artificiellement avec l'eau des puits de la ville, ne le cède guère en impureté à la glace naturelle ; il n'y a pas lieu de s'en étonner, l'eau de ces puits étant elle-même très chargée de microbes.

Au contraire, la glace obtenue par la congélation d'eau distillée est presque absolument pure; un centimètre cube d'eau provenant de la fusion d'échantillons de cette glace ne renferme que quelques unités de germes (10, 14, 8, 6, parfois 0).

L'auteur en conclut qu'il faut rejeter l'emploi de la glace naturelle, ainsi que de celle qui provient de l'eau de puits, toutes les fois que cette glace doit entrer en contact direct avec les aliments ou les boissons; dans ces cas, il y a avantage à ne se servir que de la glace fabriquée avec de l'eau distillée ; il en est de même pour la glace destinée à être mise en contact direct avec les plaies, dans les pansements chirurgicaux. La glace naturelle pourra être employée, sans grand inconvénient, dans les cas où elle sert simplement à refroidir les parois des vases contenant les liquides ou les aliments, sans se mêler à eux.

Straus.

1. Dans ses *Annales*, p. 49.

Loeffler, L'ÉTIOLOGIE DE LA MORVE (*Arbeiten aus d. Kaiserl. Gesundheitsamt.*, t. I, p. 141-198, avec 2 planches).

La morve est connue depuis assez longtemps comme étant une maladie infectieuse, sévissant surtout sur les solipèdes, et pouvant aussi se communiquer à l'homme. Dès 1808, Christot et Kiener, en France, Hallier, en Allemagne, trouvèrent des bactéries dans les organes des animaux atteints de la morve. Le caractère microbien de la maladie a été, depuis, définitivement établi par MM. Bouchard, Capitan et Charrin, dont les premiers travaux datent de 1881[1] et ont été faits à l'aide du pus recueilli dans un abcès sous-claviculaire chez un cavalier atteint de la morve. Quelques gouttes de la deuxième et troisième culture de ce pus dans du bouillon de bœuf et de veau, inoculées sous la peau de nombreux cobayes et d'un âne, ont déterminé l'apparition de la morve. Plus tard (juillet 1882), les mêmes savants ont repris leurs expériences en partant d'un cheval morveux, et ont poussé leurs cultures jusqu'à la septième. La cinquième et la sixième cultures ont, en particulier, servi à inoculer à l'École d'Alfort, sous les yeux d'une commission de l'Académie de médecine, deux ânes qui ont succombé l'un le neuvième, l'autre le onzième jour, avec les lésions caractéristiques de la morve aiguë.

D'autre part M. Arloing, opérant avec les mêmes liquides de culture, a réussi également à donner l'infection morveuse classique aux solipèdes, c'est-à-dire aux animaux qui reproduisent la maladie sous son type le plus pur. Il est donc bien certain que les expériences dont nous venons de parler ont établi que la contagion de la morve est due à un organisme vivant, à une bactérie.

M. Loeffler a repris cette question à nouveau : ses premiers essais datent du mois de septembre 1882. Il s'est attaché tout particulièrement à l'étude morphologique du bacille de la morve, l'a isolé et cultivé avec soin, sans négliger de l'inoculer soit directement, soit après culture à divers animaux. M. Loeffler critique le travail des auteurs français, surtout au point de vue des cultures et de l'étude morphologique du microorganisme. MM. Bouchard, Capitan et Charrin en effet ne s'étendent pas soit sur la nature soit sur la morphologie de l'agent isolé. Dans le rapport de M. Bouley, il est simplement question d'un bacille et autre part d'un organisme dont l'un des diamètres prédomine à peine sur l'autre. A cet égard il y a donc des lacunes, il faut le reconnaître, dans le travail de ces savants, mais il faut en même temps rendre justice à ce qu'il renferme de bon et de démonstratif; et c'est pour cela que nous avons fait précéder de ce petit historique le compte rendu du travail important de M. Loeffler, auquel nous arrivons maintenant.

D'après M. Loeffler, l'organisme de la morve est un bacille analogue à celui de la tuberculose; il est cependant un peu plus court et plus épais. Sa longueur est le tiers ou les deux tiers du diamètre d'un globule rouge; sa largeur est environ huit fois plus petite. Il n'est pas rare de rencontrer deux bâtonnets réunis bout à bout. Les couleurs d'aniline en solution aqueuse le

1. Voir rapport de M. Bouley. *Bulletin, Académie de médecine*, 1883.

colorent assez mal. Il vaut mieux employer une solution alcaline formée de 3cc de potasse à $\frac{1}{1000}$ pour 1cc de solution alcoolique concentrée de couleur d'aniline. Après avoir laissé la préparation pendant 5 minutes environ dans la solution alcaline, on la trempe un instant dans une dissolution à 1 pour 100 d'acide acétique additionnée d'un peu de tropéoline jusqu'à coloration rouge jaunâtre : on lave à l'eau distillée. La tropéoline a pour effet de décolorer les cellules animales, sans altérer la coloration des bactéries.

Avec les coupes, la méthode d'Ehrlich et Koch, employée pour la coloration des bacilles de la tuberculose, est insuffisante. Il en est de même de la méthode de Weigert avec le picrocarmin et le violet de gentiane. Pour obtenir de bons résultats, il faut encore avoir recours à la coloration par des solutions alcalines. On laisse la coupe, pendant quelques minutes seulement, dans la solution alcaline de bleu de méthylène, et pendant un quart d'heure à une heure et demie, si l'on emploie le violet de gentiane ou la fuchsine. Au lieu de la solution acétique de tropéoline employée tout à l'heure, il vaut mieux se servir d'une solution formée de deux gouttes d'acide sulfurique concentré et d'une goutte d'acide oxalique à 5 p. 100 dans 10cc d'eau. On passe ensuite à l'alcool absolu et à l'huile de cèdre. Il est bon, avant la coloration, de traiter la préparation par une solution de potasse au $\frac{1}{10,000}$. Il n'a pas été possible de trouver pour le bacille de la morve une méthode particulière de coloration. Traités par la méthode de Lustgarten, les bacilles sont décolorés.

Les bacilles de la morve se développent bien sur le sérum de sang de cheval ou de mouton. Au bout de trois jours environ, les colonies de bacilles apparaissent sous forme de gouttelettes transparentes, légèrement jaunâtres, de consistance gélatineuse. Dès le huitième ou le dixième jour, elles prennent un aspect blanc laiteux, causé par la présence de cristaux de nature inconnue. Le sérum du sang de bœuf est moins favorable à la formation des colonies. Les bouillons neutres des divers animaux, bœuf, cheval, veau, poule, etc., avec ou sans addition de peptone, forment de bons liquides de culture qui se troublent dès le deuxième jour après l'ensemencement, et laissent déposer une masse gélatineuse et blanchâtre.

Ce qui caractérise surtout les bacilles de la morve, c'est la manière dont ils se développent sur la pomme de terre. Au bout de deux jours on voit un léger revêtement jaunâtre et transparent, qui devient plus foncé et passe au rouge cuivreux au bout de huit jours. Aucune bactérie connue ne prend cet aspect sur la pomme de terre. Seule la bactérie du pus bleu pourrait être confondue avec cette dernière, mais elle ne forme pas une couche semi-transparente, et la culture traitée par l'ammoniaque laisse apparaître une belle couleur bleu verdâtre, ce qui n'est pas le cas des bacilles de la morve. De plus, les bacilles du pus bleu sont plus épais que ceux de la morve et sont mobiles. Les cultures sur pomme de terre peuvent se faire entre 22° et 43° centigrades.

La morve a pu être inoculée à divers animaux. On savait que le chien, le chat y étaient sensibles. Les mulots et les cobayes succombèrent, sans exception, aux suites de l'inoculation. La mort arrive au bout de trois à onze jours chez le mulot et de quatre à cinquante jours chez le cobaye. Les

lapins sont moins sensibles, la souris ordinaire et la poule ne le sont pas du tout.

Les bacilles de la morve résistent assez mal à la dessiccation. Des fils de soie stérilisés, imprégnés d'une culture de bactéries et conservés dans un endroit sec, avaient en général perdu leur virulence au bout de huit jours; par exception on en vit qui résistèrent jusqu'à trois mois. Les cultures elles-mêmes ne conservent pas leur virulence au delà de quatre mois.

M. Loeffler n'a pas vu les bacilles de la morve former des spores dans les conditions où il les a observés. Les points brillants que quelques auteurs, le particulier Weichselbaum, ont signalés, ne semblent pas devoir mériter ce nom.

L'action des divers désinfectants, déjà étudiée par Paul Bert et Capitan (Société de Biologie, 1883, n° 29, page 519), a été reprise par M. Loeffler en opérant sur des fils de soie imprégnés de bacilles, comme il a été dit tout à l'heure. On s'assure que les organismes sont détruits quand ils ne donnent plus de culture sur la pomme de terre. Il suffit, pour les tuer, de les porter pendant quelque temps à 55° centigrades, ou bien de les soumettre pendant quelques instants à l'action de l'acide phénique à 5 °/₀ ou d'une dissolution de sublimé corrosif à $\frac{1}{5,000}$.

M. Loeffler termine son mémoire par l'exposé détaillé des symptômes caractéristiques de la morve chez divers animaux.

E. Wasserzug.

ZEITSCHRIFT FUR HYGIENE

Compte rendu du vol. I, 3e fascicule, 1887.

Le Charbon, par G. Frank, p. 369.

D'après les travaux de ces dernières années, nous savons que la présence du charbon est dans un certain rapport avec les influences terrestres et météoriques, facteurs qui jouent un si grand rôle dans les épidémies de choléra et de fièvre typhoïde. Friedrich a cherché la preuve de ces influences par la statistique, en comparant les cas de charbon sur les Alpes bavaroises et à Baden, Kreuz, Munich. Schraramps a essayé de cultiver dans de la terre végétale stérilisée la bactéridie du charbon. Il y a réussi, même à une température assez basse : 18 à 22°, et a conclu de ses expériences que dans les couches profondes du sol humide la bactéridie peut se cultiver. Mais il oubliait que dans ces couches profondes la température est beaucoup plus basse et la concentration des substances nutritives de la terre moins grande, circonstances qui, jointes à la concurrence vitale avec d'autres microbes, devaient empêcher le développement de la bactéridie. D'ailleurs, Koch a prouvé que dans la terre de jardin humide la bactéridie ne se développe pas. Ainsi, par ces recherches, il n'est pas prouvé que le charbon, dans son extension épidémique, soit en dépendance avec le sol et ses variations d'humidité. Le cas suivant montre au contraire que pendant des années le charbon peut régner en un endroit pour une cause purement accidentelle, et en dehors de toute formule générale.

Dans une ferme de la province de Posen, depuis 60 ans, le charbon sévissait tous les ans parmi les moutons, tuant en moyenne 60 animaux par an. En janvier 1883, on se débarrassa de tous ceux qui restaient. Peu après, un veau prit la maladie et en mourut. En 1884, 2 nouveaux veaux deviennent charbonneux et sont abattus. En janvier 1885, 3 veaux, en février, 2, subissent le même sort. Il était étrange de voir la maladie sévir parmi les veaux 6 mois après que le dernier mouton avait été éloigné de la ferme, et manifester cette persistance à reparaître dans les premiers mois de l'année. Comme à cette époque les veaux sont enfermés dans l'étable et nourris de foin, les recherches devaient porter sur la nourriture des animaux et sur le sol de l'étable. Cette étable était bien construite, et ne présentait aucun défaut apparent. De l'intérieur partait une échelle conduisant au fenil, celui-ci étant situé immédiatement au-dessus du toit et ayant son sol recouvert de terre battue. Pour les recherches, on prit un peu de la couche superficielle de cette terre battue et du foin.

Le résultat des essais de culture et d'inoculation est le suivant :

Avec le foin on a fait plus de 32 plaques de gélatine et autant d'inoculations. Jamais on n'a vu pousser une colonie de charbon, et un seul animal est mort d'œdème malin.

Avec la terre, sur deux plaques se sont développées des colonies de bacilles qui inoculés à des souris les ont rapidement tuées avec les symptômes caractéristiques du charbon. Ceci explique pourquoi la maladie se déclarait si longtemps après l'internement des animaux, alors que, la provision de foin étant presque épuisée, on enlevait avec lui un peu de la couche superficielle de la terre formant le plancher du fenil. — Comment maintenant les spores de la bactéridie se trouvaient-elles dans cette terre? En 1882 ou 83, pendant l'épidémie chez les moutons, un valet de ferme, renvoyé plus tard à cause de sa négligence, avait écorché deux moutons charbonneux sur le sol du fenil afin de vendre les peaux. La bactéridie s'était évidemment mutipliée et avait donné des spores dans le sang répandu à terre.

Cette étable a été désinfectée soigneusement, et depuis (1885 et hiver 1886) il n'y a pas eu de nouveaux cas de charbon.

L'observation est intéressante mais moins nouvelle que semble le croire l'auteur ; de plus, ses considérations théoriques sur la culture de la bactéridie dans le sol n'embrassent pas, il s'en faut, tous les éléments du problème. La température n'est pas seule à jouer un rôle dans ce phénomène ; le milieu, sa richesse en matière organique, son état d'aération, la nature de ses éléments minéraux ont une importance capitale qu'on ne peut négliger sans invalider d'avance tous ses résultats.

Recherches microscopiques sur le contenu intestinal d'Indous morts du choléra asiatique, par Weisser et G. Frank, p. 379.

Par l'intermédiaire du docteur Dissent, médecin des hôpitaux à Calcutta, es auteurs ont examiné des lamelles faites avec le contenu intestinal de

90 cholériques. Dans 83 cas, ils ont trouvé le bacille virgule : 13 fois presque en culture pure, 32 fois en grand nombre, 38 fois en petit nombre. C'est dans les cas à marche très rapide que les bacilles sont le plus nombreux. Il y a alors le plus souvent du sang mélangé au contenu intestinal.

Observations sur la question du choléra, par Donitz.

L'auteur répond à un article de Pettenkofer (*Archiv fur Hygien*, Bd IV, p. 3) dans lequel celui-ci considère comme tout à fait inutile la désinfection des objets provenant de cholériques. Il lui cite plusieurs exemples de cas de choléra où l'infection a évidemment été causée par ces objets.

Recherches bactériologiques pendant un voyage aux Indes,

par le Dr Fischer.

L'auteur a employé pour ses recherches des plaques de gélatine qu'il exposait à l'air pendant quelques heures. Il est arrivé à ce résultat auquel on devait a priori s'attendre : plus on s'éloigne des côtes, moins il y a de germes dans l'air ; en pleine mer, l'air est pur de germes.

Sur l'inoculation de la fièvre typhoïde aux animaux, par le Dr Sirotinin.

L'auteur rappelle les vains essais de Gaffky sur l'inoculation de la fièvre typhoïde aux animaux. Fraenkel et Simmonds prétendent avoir réussi à tuer avec des cultures pures des lapins, cobayes et souris, avec les modifications anatomiques typiques de la maladie.

L'auteur a repris ces expériences et a constaté d'abord que les animaux inoculés ne mouraient que quand on leur avait inoculé une *grande quantité* d'une culture pure, sur gélose, pomme de terre ou gélatine. Il a eu l'idée d'inoculer la même quantité de culture, mais après l'avoir stérilisée. La mort a eu lieu exactement de la même manière, en sorte que l'on peut se demander si dans les expériences de Fraenkel il y a infection ou intoxication. Quant à la question de savoir si, chez un animal mort à la suite d'une inoculation de culture, les bacilles se sont multipliés dans ces organes, les avis sont partagés. L'auteur dit n'avoir alors jamais rencontré de bacilles libres dans le sang, et quant aux bacilles que renferme la rate, le foie, le cerveau, il pense que ce sont ceux que l'on a injectés en si grande quantité. Nous publierons prochainement des documents nouveaux sur cette question.

Études bactériologiques sur l'importance étiologique du bacille de la fièvre typhoide, par Beumer et Peiper.

Les auteurs donnent d'abord un historique de la question, puis exposent leurs propres expériences qui viennent confirmer et appuyer celles du docteur Sirotinin (voir l'article précédent). Ils ont de plus essayé si l'inoculation intraveineuse et intrapéritonéale d'une *grande quantité* d'une culture d'un bacille non pathogène causerait la mort. Ils en ont essayé cinq espèces, entre autres le micrococcus prodigiosus et le bacillus subtilis. Les résultats ont été les mêmes qne dans les inoculations de fièvre typhoïde : inoculés en petite quantité, aucun résultat. Inoculés en grande quantité : mort avec une grosse rate, gros ganglions mésentériques et souvent gros follicules de l'intestin. Les auteurs concluent que le bacille de la fièvre typhoïde ne tue pas les souris, lapins et cobayes quand on l'inocule par voies veineuse, péritonéale et sous-cutanée.

Sur la technique des colorations, par le Dr Kühne.

Les quelques modifications que l'auteur propose pour la coloration des microbes ne nous semblent vraiment pas supérieures aux procédés classiques : il remplace l'eau anilinée par de l'eau contenant en solution du thymol pour la turberculose. La fluorescine lui a donné de bons résultats. Il l'emploie en combinaison avec la fuchsine et le violet de gentiane.

A. Yersin.

INSTITUT PASTEUR

RENSEIGNEMENTS STATISTIQUES SUR LES PERSONNES TRAITÉES DU 1er AU 28 FÉVRIER 1887

La colonne A comprend les personnes mordues par des animaux dont la rage a été reconnue par le résultat de l'inoculation de leur bulbe, ou par le développement de la rage chez des personnes ou des animaux mordus en même temps que les personnes traitées.

La colonne B comprend les personnes mordues par des animaux dont la rage a été reconnue par observations vétérinaires.

La colonne C comprend les personnes mordues par des animaux suspects de rage.

Les cautérisations sont dites efficaces quand elles sont faites moins d'une heure après la morsure, avec le fer rouge ou avec un caustique autre que l'ammoniaque, l'alcool, l'alcool camphré, le vinaigre, le crayon de nitrate d'argent, qui sont considérés comme inefficaces, quel que soit le moment de leur emploi.

Personnes traitées mortes de la rage.

SINTÈS (Joseph), 6 ans, de Maison-Carrée (Algérie). Mordu le 19 janvier par un chien reconnu enragé. Une morsure allant de la commissure interne des paupières de l'œil droit jusque sur l'aile du nez, une seconde morsure sur l'aile gauche du nez. Ces morsures ont beaucoup saigné. Une troisième morsure à la main gauche, sur le dos de la main en arrière du petit doigt. Les blessures ont été cautérisées avec un acide, chez un pharmacien, un quart d'heure après la morsure.

Mis en traitement le 23 janvier, traitement terminé le 13 février. Mort de rage le 24 février; onze jours seulement après la fin du traitement. (Soigné par M. le Dr Lestage.)

Personnes traitées mortes de maladies diverses.

CHAVAGNAS (Louise), 13 ans et demi, d'Arles. Traitée du 3 septembre au 21 septembre 1886. Morte dans les premiers jours de mars 1887 d'une affection pulmonaire chronique dont elle souffrait depuis très longtemps. (Traitée par M. le Dr Gay, maire d'Arles.)

INSTITUT PASTEUR

STATISTIQUE DU TRAITEMENT PRÉVENTIF DE LA RAGE. — FÉVRIER 1887

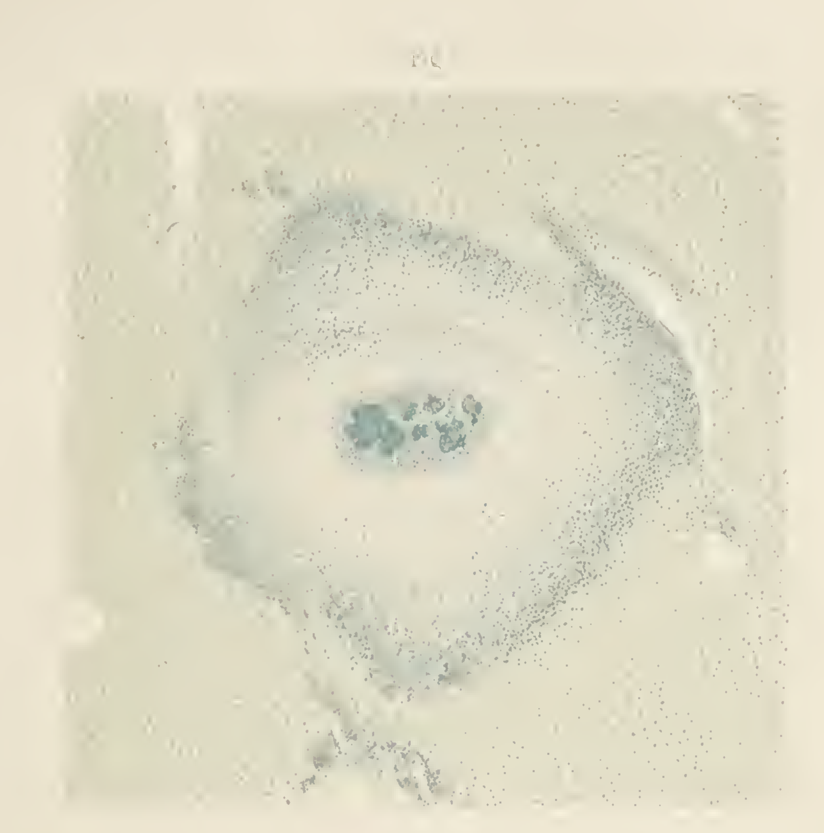
	A			B			C		
Morsures à la tête et à la figure — simples	»	**0**	**0**	»	**5**	**12**	»	**0**	**0**
Morsures à la tête et à la figure — multiples	»	**0**		»	**7**		»	**0**	
Cautérisations efficaces	»	»	»	6	»	»	»	»	»
— *inefficaces*	»	»	»	4	»	»	»	»	»
Pas de cautérisation	»	»	»	2	»	»	»	»	»
Morsures aux mains — simples	»	**6**	**11**	»	**25**	**60**	»	**4**	**9**
Morsures aux mains — multiples	»	**5**		»	**35**		»	**5**	
Cautérisations efficaces	0	»	»	10	»	»	4	»	»
— *inefficaces*	2	»	»	28	»	»	4	»	»
Pas de cautérisation	9	»	»	22	»	»	1	»	»
Morsures aux membres et au tronc — simples	»	**3**	**10**	»	**24**	**44**	»	**5**	**10**
Morsures aux membres et au tronc — multiples	»	**7**		»	**20**		»	**5**	
Cautérisations efficaces	1	»	»	6	»	»	3	»	»
— *inefficaces*	2	»	»	22	»	»	4	»	»
Pas de cautérisation	7	»	»	16	»	»	3	»	»
Habits déchirés	9	»	»	38	»	»	10	»	»
Morsures à nu	1	»	»	6	»	»	»	»	»
Morsures multiples en divers points du corps	»	**6**	**6**	»	**11**	**11**	»	**3**	**3**
Cautérisations efficaces	2	»	»	1	»	»	1	»	»
— *inefficaces*	1	»	»	2	»	0	»	»	»
Pas de cautérisation	4	»	»	8	»	»	2	»	»
Habits déchirés	1	»	»	7	»	»	1	»	»
Morsures à nu	6	»	»	11	»	»	3	»	»
Totaux. — Français et Algériens	..	**17**	**27**	..	**100**	**127**	..	**11**	**22**
Totaux. — Etrangers	..	**10**		..	**27**[1]		..	**11**	
		A			B			C	
TOTAL GÉNÉRAL					**176**				

Les animaux mordeurs ont été :

Chiens, 165 fois ; chats, 6 fois ; ânes, 3 fois ; veaux, 2 fois.

1. Au chiffre correspondant de la statistique de janvier, lire 43 au lieu de 73.

Sceaux. — Imprimerie Charaire et fils.









[illegible] A MAMMI[illegible] CON[illegible]

1re ANNÉE. AVRIL 1887 No 4

ANNALES
DE
L'INSTITUT PASTEUR

SUR LES PHÉNOMÈNES GÉNÉRAUX DE LA VIE DES MICROBES,

Par E. DUCLAUX.

L'invasion rapide et violente des microbes sur le terrain de la pathologie a soulevé de nombreux problèmes. Les uns sont à l'étude, d'autres commencent à peine à être abordés, d'autres enfin semblent encore hors de portée. Celui que la science poursuit en ce moment avec le plus de passion et de succès, c'est le problème de l'étiologie des maladies virulentes et contagieuses, et de leurs relations avec l'existence d'un microbe déterminé. Les découvertes dans cette direction se multiplient, et même conduisent dans de nouveaux domaines, car voilà qu'on commence à chercher et à trouver des microbes dans des maladies à tumeurs et à néoplasmes dépourvues en apparence de tout caractère contagieux.

Cette première question résolue en découvre une autre : quel est le mécanisme à l'aide duquel le microbe amène la maladie et la mort? Celle-ci a été peu abordée et n'a encore reçu que des solutions provisoires. On a successivement invoqué des actions mécaniques, embolies ou autres ; des actions chimiques : absorption par les microbes d'oxygène ou d'autres éléments utiles à la vie des tissus, production de substances nuisibles; des actions physiologiques, comme le rôle des phagocytes dans la théorie de M. Metschnikoff. Un instant de réflexion suffit à montrer que cette classification est tout artificielle, et qu'au

fond, c'est toujours un mécanisme physiologique qui entre en jeu. Même pour les embolies, comment comprendre que des microbes, plus petits que les globules du sang, s'arrêtent où ceux-ci passent, sans faire intervenir, soit des qualités agglutinatives ou diffluentes du corps des microbes qui sont évidemment d'ordre physiologique, soit la puissance de multiplication de ces êtres, qui est un de leurs attributs les plus essentiels. Quand des cellules sont en présence, leur conflit peut se produire par des mécanismes fort divers, que nous pouvons bien, en les envisageant à part, rapporter de préférence à la physique ou a la chimie, mais qui ont tous pour moteur ou pour conséquence un phénomène vital, et sont par là d'ordre essentiellement physiologique.

Le problème du conflit se dédouble donc en deux autres qu'il faut poursuivre, l'un du côté de la physiologie des cellules des divers tissus, l'autre du côté de la physiologie des microbes. La physiologie des tissus est étudiée depuis longtemps. On sait les grands noms qu'elle a illustrés, et la pléiade de travailleurs qui s'en occupe encore nous révèle, de jour en jour avec une netteté plus grande, son étonnante complication en regard de sa non moins étonnante stabilité. Mais la physiologie des microbes, très en honneur tant qu'on en était encore aux questions de fermentations, a souffert de l'éclat et du bruit de la pathologie microbienne, et est aujourd'hui trop délaissée. Il entre dans le programme de ce journal, et dans la logique de ses attaches, de rappeler l'attention sur elle, et sur les lumières qu'en peut tirer la pathologie. C'est pour cela que je voudrais essayer de préciser l'état actuel de cette question.

Partons pour cela d'un cas simple, celui d'une mucédinée vivant sur une solution de sucre au contact de l'oxygène de l'air. A la condition qu'on lui fournisse un aliment minéral convenable, renfermant de l'azote à l'état de nitrates ou de sels ammoniacaux, elle pousse, se fabrique de la cellulose, de la matière grasse, un protoplasma azoté, et fournit aux rénovations incessantes dont ses organes sont le siège. En un mot, elle édifie ses tissus et les alimente, elle vit. Or, même pour les végétaux, vivre et croître est un travail, exigeant une dépense de force. Cette force, la plante la trouve dans le sucre donné comme aliment, et pendant qu'elle en utilise une partie pour l'édification et l'entretien de ses nouveaux organes, elle fait descendre à une

autre portion de ce sucre l'échelle de destruction de la matièr organique, au bas de laquelle tout l'hydrogène étant devenu de l'eau, tout le carbone de l'acide carbonique aux dépens de l'oxygène de l'air, il est résulté de cette combustion complète un dégagement de chaleur, dans lequel la plante a trouvé la force dont elle avait besoin et qu'elle a dépensée ailleurs.

Malgré les apparences contraires, la levure de bière vivant dans un milieu sucré et lui faisant subir la fermentation alcoolique ne se comporte pas autrement. Ici encore il y a création et entretien de cellules nouvelles, et dépense concomitante de force, c'est-à-dire de matière alimentaire, dont partie entre dans les matériaux de construction des cellules, partie est brûlée pour fournir de la chaleur. Toute la différence est que cette portion brûlée est moins bien brûlée que tout à l'heure. Avec la mucédinée vivant au contact de l'air, elle l'était complètement et fournissait toute sa chaleur disponible. Dans la cuve du brasseur, il n'y a que peu ou pas d'oxygène présent à l'état libre. Celui qu'on trouve dans l'acide carbonique produit par la fermentation provient non pas de l'air, mais du sucre lui-même; la combustion au lieu d'être extérieure est intérieure, ce qui la rend à la fois moins calorifique et moins complète. De là de nombreuses conséquences.

Tout d'abord, le combustible étant plus mal utilisé, il faudra en consommer davantage pour produire une même somme d'effets utiles. Pour créer et entretenir un certain poids de cellules vivantes, il faudra dépenser plus de sucre dans une fermentation alcoolique que dans une culture de mucédinée au contact de l'air. Tout à l'heure le rapport entre le poids de plante produite et le poids de sucre consommé était voisin de celui qui représente le coefficient d'utilisation de la matière alimentaire chez les animaux, et nous paraissait normal, uniquement parce que, familiarisé avec lui, nous ne songeons plus à nous en étonner. Ici, pour un même poids de sucre disparu, nous aurons beaucoup moins de plante produite. Nous en aurons même parfois si peu que pendant longtemps la science s'est crue autorisée à la négliger, et qu'il a paru tout aussi naturel de faire l'histoire de la fermentation alcoolique sans parler de la levure qu'il l'est encore pour beaucoup d'esprits de faire l'histoire d'une maladie contagieuse sans parler du microbe qui la produit. Cette dis-

proportion entre la cause et l'effet entre dans la définition du mot ferment, est un des caractères essentiels des êtres capables jouer ce rôle, et ce n'est pas le moindre des mérites de M. Pasteur de nous avoir révélé ce caractère, et de l'avoir rattaché, comme nous venons de le faire, à une loi physiologique.

On le voit, ces êtres tirent toute leur force de ce que, par une loi de leur physiologie, ils détruisent beaucoup de matière alimentaire, et voilà déjà un point qui les rend dangereux, car lorsqu'ils s'implantent dans les tissus, la matière alimentaire qu'ils consomment n'est pas faite pour eux. De plus, ils laissent à sa place, au lieu de l'eau, de l'acide carbonique, de l'urée, qui résultent d'une combustion complète, beaucoup de produits nouveaux, variables de l'un à l'autre. Or, si l'organisme possède un système parfait de drainage pour l'urée et l'acide carbonique, il n'est pas également préparé à éliminer les produits si variables qui résultent des fermentations incomplètes ou anormales produites par les microbes. De là une nouvelle cause de troubles, sur lesquels M. Bouchard vient d'écrire un livre très suggestif [1].

Ces troubles, remarquons-le de suite, se produiraient alors même que les produits de fermentation seraient des produits inertes, sans action sur les cellules vivantes des tissus. Mais ils ne le sont pas et ne peuvent l'être. Il suffit, pour s'en convaincre, de pénétrer plus avant dans l'étude de cette question délicate.

Envisagés dans leur ensemble, ces produits sont de trois sortes. Il y a d'abord les cellules vivantes, considérées comme corps figurés, qui s'installent en divers points ou envahissent tous les tissus, détruisant ou refoulant devant elles les cellules normales. Cette action de parasitisme est plus ou moins accusée. Elle est, je crois, au maximum, dans la *maladie des corpuscules* chez le ver-à-soie. Mais elle est plus localisée d'ordinaire et n'amène que des nécroses ou des gangrènes partielles et des foyers de ramollissement.

A la suite de cette influence possible des éléments figurés introduits violemment au milieu des tissus vivants, il faut placer celle des diastases variées que ces microbes sécrètent, et qui sont pour eux des liquides digestifs, des moyens de se préparer, au moyen de la substance organique qui les environne, et qui

1. *Leçon sur les autointoxications dans les maladies.* Paris 1887.

est en général sous une forme inassimilable, des matériaux alimentaires. L'influence de ces diastases, longtemps méconnue, nous apparaît aujourd'hui de plus en plus grande; c'est probablement à elles que sont dues ces nécroses de coagulation produites par presque tous les agents infectieux et aussi ces liquéfactions d'organes ou de portions d'organes qu'on a eu souvent l'occasion de constater, et qui en font un véritable putrilage. Il faut, d'un autre côté, soigneusement distinguer ces actions de diastases, qui précèdent pour ainsi dire la nutrition et par conséquent la formation des produits de nutrition, des actions exercées par ces produits de nutrition et de désassimilation auxquels nous arrivons maintenant. Il suffit de songer à leur origine pour comprendre le rôle qu'ils peuvent jouer dans les tissus.

Cette origine est restée longtemps obscure. Comme la levure de bière et ses congénères microscopiques étaient les seuls agents de transformation directe du sucre en alcool, on avait été conduit à regarder la production de cet alcool comme un phénomène vital, ou au moins comme le résultat d'un procès physiologique exigeant le concours et l'intermédiaire d'une cellule vivante. En montrant que la transformation du sucre en alcool et en acide carbonique peut se produire sous d'autres influences, d'ordre purement chimique, j'ai changé, je crois, le point de vue sous lequel se présente ce phénomène, et je l'ai rattaché à une cause plus générale que voici.

Lorsqu'on soumet à l'action du soleil des matières organiques exposées à l'air, ou mélangées, à l'abri de l'air, avec des sels minéraux pouvant leur fournir de l'oxygène, dans des conditions pareilles, on le voit, à celles qui correspondent à la vie aérobie et anaérobie, on trouve que ces substances subissent une combustion plus ou moins complète, d'où résulte une dislocation de leur molécule primitive. Quelques-uns des éléments de cette molécule disparaissent à l'état d'eau et d'acide carbonique, pendant que les autres subissent des groupements nouveaux, dans lesquels le souvenir de la structure de la molécule initiale est en général très effacé, et qui se retrouvent les mêmes dans la combustion solaire d'un grand nombre de corps de types différents.

C'est que leur production est commandée par des raisons

qui leur sont personnelles, pour ainsi dire, et non par des raisons tirées de leur origine. Ils sont soumis à la loi d'être stables, ou au moins relativement stables dans le milieu dans lequel ils prenent naissance, et c'est la stabilité de leur molécule qui leur permet de reparaître dans les produits de dislocation des corps les plus divers.

Eh bien! chose singulière, ces produits de la combustion solaire sont, dans leur généralité, les mêmes que les produits de fermentation. On y retrouve l'alcool, les divers acides gras, la leucine, la tyrosine, l'urée, les sels ammoniacaux. Stables vis-à-vis de l'action solaire, stables aussi, on le sait par d'autres expériences, vis-à-vis de la chaleur, ils sont donc aussi stables vis-à-de l'action des microbes, et c'est pour cela qu'ils se forment pendant la dislocation de la molécule attaquée par les ferments. En d'autres termes, c'est toujours la stabilité de leur molécule qui leur permet de persister dans l'écroulement général, quelle que soit l'origine, vivante ou inanimée, des causes qui amènent le bouleversement moléculaire.

Il n'y a donc rien de vital, à proprement parler, dans la formation de ces produits de fermentation, puisqu'il est possible de les obtenir par voie purement chimique. Non pas, sans doute, dans les mêmes proportions ni avec les mêmes caractères que lorsqu'on passe par l'intermédiaire d'une cellule vivante, mais en mettant au moins en jeu, autant qu'on peut le voir, un mécanisme indépendant, en quelque sorte extérieur à la cellule, auquel elle ne commande pas, auquel elle obéit. Le côté jusqu'ici inimitable de l'action de la cellule, c'est la création de ses tissus, cette élaboration qui élève une partie de la matière alimentaire au rang de matériaux vivants. Mais quant au travail de destruction qui est la contrepartie de ce travail de construction physiologique, nous savons le faire en dehors d'elle, en mettant en jeu les mêmes lois, et en arrivant aux mêmes résultats.

Du caractère que nous venons de reconnaître aux produits de fermentation, nous pouvons maintenant tirer une série de conséquences.

Ils sont inattaquables par les cellules qui les ont produits. Par là, ils gênent leur fonctionnement et peuvent jouer vis-à-vis d'elles le rôle d'antiseptiques, ou plutôt de paralysants. L'alcool peut servir de protection contre une fermentation nouvelle aux

vins sucrés, mais il en faudra beaucoup, car son action est faible. A l'autre extrémité de l'échelle, l'acide phénique, produit par certains ferments putrides, pourra, en proportions assez faibles, car il est actif, préserver des substances putréfiables. C'est, en effet, une loi que toute cellule vivante redoute la présence des produits qu'elle rejette dans son fonctionnement organique, non pas que ces produits soient nécessairement toxiques, au sens propre du mot, mais parce que leur présence autour de la cellule gêne l'élimination ultérieure de ceux que la cellule vivante sécrète constamment.

Rappelons-nous maintenant que la formation de ces produits n'a rien de spécifique et peut provenir, en chimie solaire, d'actions très diverses et, dans le monde des microbes, de ferments très différents. Par une conséquence toute naturelle, ces produits de fermentation seront antiseptiques non seulement vis-à-vis des cellules qui les ont produits, mais vis-à-vis d'un certain nombre d'autres, jouissant des mêmes propriétés et sensibles aux mêmes influences. Ainsi la faculté antiseptique de l'alcool ne sera pas limitée aux globules de levure de bière, mais pourra s'étendre à d'autres microbes.

Par une nouvelle conséquence naturelle, qui est en quelque sorte un cas particulier de ce qui précède, elle pourra s'étendre aussi à quelques cellules des tissus, dont le mode individuel de vie n'est pas essentiellement distinct de celui des cellules des microbes. Plus généralement, les produits de la vie des microbes, éliminés au milieu d'un tissu vivant, pourront être et seront même souvent funestes aux cellules de ce tissu, et il est clair que dans ce cas, ces microbes seront pathogènes.

Mais cette action nocive ne s'étendra pas non plus indistinctement à toutes les cellules vivantes. N'oublions pas, en effet, que la stabilité des produits de dislocation moléculaire, qui commande surtout à leur formation, est relative aux conditions de l'expérience, et que les produits d'élimination d'une cellule pourront très bien être des produits nutritifs pour une autre. L'alcool est un exemple classique de ce fait ; on sait aussi que M. Muntz a observé des végétations dans des dissolutions d'acide phénique.

En suivant le même ordre d'idées, notre raisonnement nous conduit à prévoir le cas où les sécrétions des microbes au lieu

d'être nuisibles aux cellules du tissu environnant, leur seront indifférentes ou mêmes utiles, réveilleront par exemple leur vitalité endormie, donneront à la circulation une activité plus grande, et constitueront ainsi une partie du mécanisme de résistance à l'aide duquel les tissus vivants arrivent à arrêter d'abord, puis à chasser leurs invisibles ennemis.

Toutefois, de ce côté, le terrain est à peine exploré. On n'a guère, pour soutenir l'induction, que l'exemple des actions thérapeutiques exercées par certains alcaloïdes formés il est vrai jusqu'ici par la vie végétale, mais par un mécanisme analogue à celui qui enfante tous les produits de la vie cellulaire, et que rien ne nous autorise à séparer de ces autres alcaloïdes produits par la vie des tissus, ou par la fermentation, et qu'on a appelés leucomaïnes ou ptomaïnes.

L'étude de l'action de ces corps sur les tissus vivants est encore à ses débuts. Nous sommes plus avancés du côté des actions exercées par ces produits de fermentation sur les cellules des microbes qui les ont fournis, ou sur d'autres microbes analogues. Nous les avons appelées plus haut paralysantes. Voici pourquoi.

Toutes les actions antiseptiques ayant cette origine ont, en effet un caractère très contingent. On n'y retrouve pas la puissance et le caractère absolu des antiseptiques qui procèdent par oxydation, et dans lesquels la cellule est amenée plus ou moins rapidement à une mort définitive. On n'y trouve pas non plus l'action brusque et rapidement complète des antiseptiques qui procèdent, comme le bichlorure de mercure, par coagulation du protoplasma, et production d'un composé insoluble où la vie ne peut reparaître, quand elle y reparaît, qu'après élimination lente du corps coagulant. Les actions de l'alcool, de l'acide acétique, de l'acide salicylique, de l'acide phénique, sont surtout des actions paralysantes, gênant le développement et la multiplication des cellules tant qu'elles durent, mais ne les tuant que pour des doses exagérées, où commencent alors des phénomènes de coagulation, et ne les empêchant pas d'ordinaire d'aller peupler un nouveau milieu, lorsqu'on emprunte la semence à un liquide antiseptisé où elles sont inertes. On voit que nous arrivons ainsi à une sorte de classification méthodique des antiseptiques. Mais mes études ne sont pas encore assez avancées pour que je croie pouvoir l'exposer aujourd'hui.

LES ESSENCES

AU POINT DE VUE DE LEURS PROPRIÉTÉS ANTISEPTIQUES,

Par M. CHAMBERLAND.

Depuis que les travaux de M. Pasteur et de ses élèves nous ont appris le rôle important joué par les microbes dans les altérations des substances organiques et dans la production et la propagation des maladies, beaucoup d'observateurs ont cherché quelles étaient les substances qui, pratiquement, pouvaient s'opposer avec le plus d'efficacité à la multiplication des microbes. C'est ainsi que Lister a été amené à préconiser l'acide phénique dans le traitement des plaies, et on sait les merveilleux résultats qu'il a obtenus. D'autres observateurs ont préconisé l'acide thymique, le sulfate de cuivre, le sublimé, toutes substances qui sont des antiseptiques énergiques. Pour la conservation de certaines substances alimentaires, comme la bière, le vin, le beurre, etc., les négociants ont été amenés à ajouter à ces produits de l'acide salicylique. On sait que, malgré les mesures prises pour empêcher l'emploi courant de cet acide, sa consommation va croissant de jour en jour.

Dans la 1re partie de ce travail, je me suis proposé de rechercher quelle était l'action des vapeurs d'un grand nombre d'essences sur un microbe bien connu : la bactéridie charbonneuse. Cette question me paraît d'une grande importance, surtout au point de vue des conséquences à en tirer pour la désinfection des appartements, des navires, des écuries, etc. Sans doute on connaît déjà nombre de substances qui par leur contact *direct* tuent les microbes ou empêchent leur développement, mais il me paraît bien difficile, surtout dans un appartement, de mettre tous les objets souillés au contact de ces substances antiseptiques. Il y a de grandes probabilités pour que, dans la pratique, quelques parties échappent à la désinfection. Je pense même que si l'on arrivait à trouver une essence agissant par les

vapeurs qu'elle répand, il y aurait, dans le cas où elle serait efficace également en solution, un grand intérêt à essayer cette essence dans le traitement des plaies chirurgicales; car, par le traitement au moyen des substances qui ne répandent pas de vapeurs, on peut toujours craindre qu'une petite portion quelconque, une anfractuosité de la plaie n'ait pas été touchée, et que là les microbes ne commencent leur œuvre de propagation et de destruction. Je me permets donc d'appeler sur ce point particulier l'attention des chirurgiens. Enfin les agriculteurs pourront peut-être trouver dans ce travail d'utiles enseignements pour tenter de remplacer le sulfure de carbone dans le traitement des vignes phylloxérées, et pour détruire les parasites des végétaux en général.

Dans la seconde partie, j'ai étudié l'action des essences mises en contact direct avec la bactéridie ou ses germes, et j'ai comparé cette action à celle des antiseptiques les plus connus, comme l'acide phénique, l'acide thymique, le sulfate de cuivre et le sublimé.

I

Toutes les expériences ont été faites de la façon suivante :

Fig. 1.

Dans un tube à 2 effilures stérilisé (fig. 1) on aspire d'un côté quelques gouttes de l'essence à essayer, de l'autre côté un liquide stérile nutritif, qui était de l'eau de levure neutralisée par de la potasse. Le tube est fermé à la lampe à son extrémité supérieure et mis à l'étuve à 30°. Pendant ce temps les vapeurs d'essence saturent le liquide nutritif, et on constate même que sous cette action il se produit quelquefois un précipité. Au bout de 4 à 6 jours on coupe la pointe supérieure, on brise l'effilure de la branche contenant l'eau de levure et on aspire quelques gouttes d'un liquide contenant des spores de bactéridies; on referme l'effilure et la pointe supérieure à la lampe. Les tubes sont conservés à l'étuve et on observe les jours suivants s'il y a eu, ou non culture de bactéridies.

Le tableau suivant résume les résultats :

Les essences marquées d'un astérique sont celles qui ont donné lieu à un précipité dans l'eau de levure par le simple contact des vapeurs.

Essences [1] qui permettent la culture.

Calamus aromaticus
* Bois de cèdre
* Bois de rose
* Géranium de l'Inde
Houblon
Iris de Florence
Matico
Persil
Piment
Roses d'Orient
Surfine de girofles
* Santal citrin
Vétiver

Essences dont les vapeurs s'opposent à la culture.

* Lavande forte ou aspic
Alangilan
Aneth
* Aspic ordinaire
* Aspic rectifié
* Aloès du Mexique
* Artemisia annua
Angélique
Amandes amères
* Absinthe
— Aurone garderobe
Bigarade curaçao
Bouleau (cuir de Russie)
Bergamote rectifiée
Basilic
Bois de Rhodes
Bois de roses femelles
Badiane
Camomille romaine
id. bleue
Copahu
* Cardamone
* Cajeput
* Cubèbes
Cannelle de Chine
Cannelle de Ceylan nº 1
id. nº 2
* Citron rectifié
Coriandre
Cédrat
Citron au zest
Céleri
Citron distillé
Curaçao vrai
Chervi
Carvi
Cumin
Daucus
Estragon
Eucalyptus
Fenouil amer
* Fleur de lavande
Géranium de France
id. d'Algérie
Genièvre ordinaire
Gingembre
Petits grains
Gennevilliers
Fine de genièvre
* Hysope
* Demi-fine de lavande
Linaloé
Limette
Laurier franc
Fine de lavande
Laurier-cerise
Surfine de lavande
* Menthe surfine rectifiée
* Menthe sauvage
* Menthe surfine poivrée
* Myrte
Menthe fine

1. Toutes ces essences provenaient de la maison Chardin Hadancourt.

* Muscade
* Marjolaine coquille
Myrbane rectifiée
Menthe hotskiss
Menthe anglaise
Mélisse
Mélisse pure
Marasquin
Noyaux de pêches
Noyaux de cerises
Noyaux d'abricots
Néroly ordinaire
* Néroli de Paris
* Néroli fin
* Néroli surfin du Midi
Niobée
Origan
Patchouli
Persicot
Portugal
Portugal rectifiée
Poivre
Pouliot
Racines d'angélique
Romarin ordinaire
Romarin rectifié
Ravin Sara
Sabine
Blanche de serpolet
Sassafras
* Sauge pure
* Spring
* Succin
* Semen contra
Térébenthine
Thym
* Tanaisie
Vespetro
Verveine rectifiée
Wintergreen.

Il importait de savoir si les essences de la dernière catégorie agissent seulement pour empêcher le développement des germes, ou si leur action a suffi pour tuer *définitivement* ces germes.

A cet effet, au bout de 6 jours, j'ai coupé toutes les branches des tubes contenant l'eau de levure additionnée de germes, j'ai bouché les tubes ainsi obtenus à l'aide d'un tampon de coton préalablement stérilisé. De cette façon les vapeurs d'essence pouvaient se dégager librement dans l'air. J'ai constaté ainsi que par suite de l'évaporation de l'essence presque tous les tubes ont donné des cultures, quelques-uns au bout d'un temps très long : ainsi les tubes à essence de verveine, de citron, de noyaux de pêche, de laurier-cerise, après 6 jours ; celui de myrbane rectifiée après 7 jours; celui de marasquin après 8 jours ; enfin celui d'estragon après 9 jours seulement.

Il est resté finalement huit tubes n'ayant donné lieu à aucune culture. Ce sont ceux à essence de :

Angélique.
Cannelle de Chine.
Cannelle de Ceylan n° 1.
Cannelle de Ceylan n° 2.
Géranium de France.
Géranium d'Algérie.
Origan.
Vespetro.

Les vapeurs de ces essences paraissent donc avoir agi pour

tuer définitivement les germes de la bactéridie. Mais cette expérience n'est pourtant pas encore décisive. Il pourrait se faire que les germes ne soient pas tués en réalité. Les vapeurs d'essence auraient pu former avec l'eau de levure une sorte de composé ou de mélange assez stable pour ne pas être détruit par la simple exposition au contact de l'air. Pour le savoir j'ai fait l'expérience suivante :

J'ai pris un tube qui avait été au contact des vapeurs d'essence de cannelle de Ceylan pendant 6 jours. Je l'ai ouvert le 7 mai et laissé à l'étuve, bouché par un simple tampon de coton, jusqu'au 30 mai. Ce jour je prends le contenu du tube et je prépare des flacons composés ainsi qu'il suit :

1° Un flacon renfermant l'eau de levure de ce tube.
2° — — plus 1 partie d'eau de levure nouvelle.
3° — — plus 2 parties d'eau de levure nouvelle.
4° Un flacon témoin renfermant l'eau de levure nouvelle seule.

Ces 4 flacons sont ensemencés par des bactéridies.

Résultats. — Le 31 mai à 9 heures matin le flacon n° 4 est très bien développé, les autres sont intacts.

— Le même jour, à 5 heures du soir, le flacon n° 3 commence à se développer. Les flacons n°s 1 et 2 sont toujours intacts.

— Le 1er juin le flacon n° 2 commence à se développer également.

— Le 2 juin, ces 3 flacons sont bien développés, mais le n° 1 est toujours intact. Les résultats sont ensuite restés les mêmes.

Donc l'eau de levure mise au contact des vapeurs d'essence de cannelle de Ceylan, saturée de ces vapeurs, puis mise au libre contact de l'air pendant plus de 20 jours, retient un produit qui ne permet pas la culture ultérieure des germes de bactéridies. Il en résulte que l'expérience citée plus haut ne suffit pas pour prouver que les germes de bactéridies ont été tués par le contact des vapeurs d'essences.

Dès lors il y avait lieu de se demander si les 7 autres essences qui se comportaient comme l'essence de cannelle de Ceylan jouissaient de la même propriété.

J'ai repris, dans des tubes à deux effilures, une expérience avec les essences de :

Angélique.
Cannelle de Ceylan.
Cannelle de Chine.
Origan.
Vespetro.

Après 4 jours, pendant lesquels les germes de bactéridies avaient été au contact des vapeurs, j'ai ensemencé tous ces tubes dans de l'eau de levure fraîche afin de savoir si les germes étaient restés vivants.

Ont cultivé les flacons provenant des tubes à essence de :

Origan.
Vespetro.
Angélique (3 jours après).
Cannelle de Chine (5 jours après).

Le flacon à essence de cannelle de Ceylan *seul* n'a pas cultivé. Cette essence paraît donc être la seule dont les vapeurs ont tué les germes de bactéridies au bout de 4 jours.

Je ne donne bien entendu ce résultat que sous toutes réserves, et en faisant remarquer que dans cette dernière expérience j'avais négligé de faire l'essai avec les essences de géranium. Il y a évidemment lieu de reprendre cette expérience en particulier et de la compléter. Il faudrait aussi faire agir les vapeurs d'essences sur les germes à l'état sec.

Avant de passer à la seconde partie de mon travail, je citerai une expérience relatant l'action de certaines essences sur la bactéridie filamenteuse.

Le 8 mars je mets dans des tubes à deux effilures, d'un côté des essence de :

Vespetro.
Angélique.
Géranium d'Algérie.
Origan.
Cannelle de Chine.

et de l'autre côté de l'eau de levure additionnée de *sang charbonneux* renfermant beaucoup de bactéridies filamenteuses.

Au bout de 18 heures j'ouvre l'effilure et j'ensemence toutes les branches des tubes dans des flacons d'eau de levure fraîche.

Tous ces flacons donnent une culture, sauf celui à essence de vespetro.

Nouvelle expérience au bout de 40 heures : tous cultivent, sauf ceux à essence de :

Vespetro. Angélique.

Nouvelle expérience après 65 heures : tous cultivent, sauf ceux à essence de :

Vespetro.
Angélique.
Cannelle de Chine.

Ainsi les vapeurs d'essences d'origan et de géranium d'Algérie ont été les moins actives. La plus active des cinq essences essayées sur la bactéridie filamenteuse est celle de *vespetro*.

II

Arrivons maintenant à l'action de ces essences mises directement, en solutions plus ou moins concentrées, au contact de la bactéridie ou de ses germes.

Voici la manière dont ces expériences ont été conduites :

La plupart des essences étant insolubles dans l'eau de levure, j'ai commencé par les dissoudre dans l'alcool. — A cet effet j'ajoutais $\frac{1}{2}$ cc d'essence à 10cc d'alcool. Puis j'avais préparé une solution à $\frac{1}{100}$ de saponine. Je mettais 20cc de cette solution dans un flacon de 100cc. Je versais dans ces 20cc la solution de $\frac{1}{2}$ d'essence et 10 d'alcool ; il se produisait une émulsion : j'ajoutais la quantité d'eau suffisante pour obtenir 100cc. J'avais ainsi un liquide louche en général, et ce louche était dû à la précipitation de très petits globules d'essence. Les solutions ainsi préparées étaient à $\frac{1}{200}$ *en volume*. J'avais préparé également, pour les comparer à ces essences, des solutions à $\frac{1}{200}$ *en poids* d'acide borique, d'acide phénique, de sulfate de cuivre et de bichlorure de mercure.

Dans une série de flacons, j'avais mis 10cc eau de levure neutre. J'ai ajouté à tous ces flacons 1cc des solutions précédentes de

Angélique.
Anis verts de France.
Artemisia annua.
Aspic ordinaire.

Cajeput.
Cannelle de Chine.
Cannelle de Ceylan.
Carvi.
Citron rectifié.
Copahu.
Cubèbes.
Estragon.
Fenouil amer.
Fleurs de lavande.
Genièvre surfin.
Géranium de France.
Géranium de l'Inde.
Marasquin.
Matico.
Mélisse.
Menthe fine.
Myrbane rectifiée.
Myrte.
Niobée.
Origan.
Persil.
Portugal.
Romarin ordinaire.
Sabine.
Santal citrin.
Sauge.
Semen contra.
Succin.
Surfine de girofles.
Surfine de lavande.
Térébenthine.
Thym.
Verveine rectifiée.
Vespetro.
Wintergreen.
Acide borique.
Acide phénique.
Bichlorure de mercure.
Sulfate de cuivre.

Ce qui faisait une première série où la proportion de substance antiseptique était de $\frac{1}{11} \times \frac{1}{200}$ ou $\frac{1}{2200}$ (Série M).

J'ai repris 1^{cc} de chacun des flacons de la série M pour ajouter dans d'autres flacons contenant seulement 5^{cc} d'eau de levure — La proportion de substance antiseptique pour cette seconde série était de $\frac{1}{6} \times \frac{1}{2200}$ ou $\frac{1}{13\,200}$ (Série N).

Tous ces flacons ont été ensemencés le 5 mai par du sang charbonneux, pur et frais.

Dans la série M un seul flacon s'est peuplé, c'est celui de l'acide borique.

Dans la série N tous ont donné des cultures, sauf ceux de :

Artemisia annua.
Cannelle de Chine.
Cannelle de Ceylan.
Genièvre surfin.
Origan.
Santal citrin.
Surfine de girofles.
Térébenthine.
Thym.
Verveine rectifiée.
Vespetro.
Bichlorure de mercure
Sulfate de cuivre.

Le 12 mai, je reprends 1^{cc} de chacun des 13 flacons de la série M dont les correspondants ci-dessus de la série N n'ont

pas donné de culture, pour les ajouter dans des flacons nouveaux contenant 10cc d'eau de levure fraîche. J'ai ainsi des flacons contenant des proportions de substance antiseptique représentées par $\frac{1}{11} \times \frac{1}{2200}$ ou $\frac{1}{24200}$. Je n'ai pas ensemencé de nouveau du sang charbonneux dans ces flacons parce que j'ai pensé que dans le centimètre cube prélevé dans les flacons de la série M se trouvaient suffisamment de bactéridies (série P). — Mais je reconnais que pour être tout à fait rigoureux il aurait fallu ensemencer tous ces flacons.

Dans cette série, ont permis la culture, les essences de

Surfine de lavande.
Térébenthine.
Verveine rectifiée.

J'ai fait une nouvelle expérience avec des solutions encore plus étendues pour les 10 flacons qui n'ont pas donné de culture.

Le 12 mai, je prélève 1cc des flacons de la série N correspondant aux 10 dont je viens de parler, et je l'ajoute à des flacons contenant 5cc d'eau de levure. J'ai ainsi des flacons qui renferment une proportion de $\frac{1}{6} \times \frac{1}{13200}$ ou $\frac{1}{79200}$ de substance antiseptique. Tous ces flacons sont ensemencés par du sang charbonneux.

Ont donné des cultures dans cette série les flacons à essence de :

Artemisia annua.
Cannelle de Chine.
Cannelle de Ceylan.
Genièvre surfin.
Surfine de girofles.
Thym.

Le flacon à sulfate de cuivre a donné un faible développement.

Les flacons à essences de santal citrin et d'origan se sont peuplés seulement 24 heures après.

Un seul flacon est resté stérile, c'est celui à bichlorure de mercure.

En résumé, parmi les essences que j'ai essayées, celles dont les vapeurs agissent le plus énergiquement sont celles de :

Cannelle de Ceylan.
Cannelle de Chine.
Vespetro.
Angélique.
Origan.
Géranium de France.
Géranium d'Algérie.

Celles qui agissent le plus efficacement en solution sont celles de :

Origan.
Santal citrin.
Cannelle de Ceylan.
Cannelle de Chine.
Surfine de girofles.
Genièvre surfin.
Artemisia annua.

Ces dernières essences en solution ont sensiblement le même pouvoir antiseptique que celui du sulfate de cuivre, mais il est plus faible que celui du bichlorure de mercure.

Il est à remarquer que trois de ces essences ont à la fois le plus grand pouvoir antiseptique, soit qu'elles agissent par leurs vapeurs, soit qu'elles agissent en solution. Ce sont celles de :

Cannelle de Ceylan.
Cannelle de Chine[1].
Origan.

Il est assez curieux de remarquer que la science moderne nous conduit à des résultats qui paraissaient connus des anciens Égyptiens. On sait, en effet, le rôle important que faisait jouer ce peuple aux parfums, et surtout aux essences de cannelles, pour l'embaumement de ses momies. Ces essences avaient évidemment pour but de s'opposer à la putréfaction des corps.

Je n'ai pas besoin de dire que les essences doivent être employées à l'état frais. Lorsqu'elles ont été au contact de l'air pendant un certain temps, elles s'oxydent et perdent une partie de leurs propriétés.

J'ai fait une expérience directe pour comparer l'action antiseptique de différents sels et de l'acide thymique sur la bactéridie.

J'ai constaté que les sels les plus actifs sont ceux de :

Bichlorure de mercure.
Bichlorure de mercure et d'ammoniaque.
Nitrate d'argent fondu.

Ils stérilisent à la dose de $\frac{1}{80.000}$.

Viennent ensuite l'acide thymique, le persulfate de fer, le sulfate de quinine, le bichromate de potasse, qui tous sont plus actifs que le chromate neutre de soude, le chlorure de zinc fondu et l'acétate de cuivre.

1. J'ai eu l'occasion de constater que les *vapeurs* de cannelle de Chine ne s'opposent pas au développement des moisissures.

Voici enfin, pour terminer, une des expériences que j'ai faites pour comparer le pouvoir antiseptique d'un certain nombre de substances *relativement à l'ensemble des organismes.*

J'avais préparé des solutions de ces substances à $\frac{1}{100}$; j'ai ajouté 1cc de ces solutions à une série de flacons renfermant :

La série A 5cc d'eau de levure neutre
— B 10cc — —
— C 20cc — —

Ce qui me faisait des mélanges à $\frac{1}{600}$, $\frac{1}{1.100}$ et $\frac{1}{2.200}$. J'ai ajouté dans chacun de ces flacons 1/2cc environ d'eau de terre, c'est-à-dire de terre de jardin délayée avec de l'eau. On sait combien la terre est riche en organismes microscopiques de toutes sortes. L'expérience fut faite le 9 juin. Le tableau suivant donne le résultat.

FLACONS SEMÉS LE 9 JUIN	SÉRIE A $\frac{1}{600}$	SÉRIE B. : $\frac{1}{1100}$	SÉRIE C. : $\frac{1}{2200}$
Acide borique..........	Altéré, 10 juin	Altéré ..... 10 juin	Altéré . 10 juin
Cinnamate de potasse...	id.	id.	id.
Hyposulfite de soude...	id.	id.	id.
Alun ordinaire.........	Moisiss., 13 juin	Altéré. .... 11 juin	id.
Acétate neutre de cuivre	0	Moisissure . . 12 juin	Moisiss. 15 juin
Chlorure de zinc fondu.	Moisiss., 15 juin	Moisissure . . 15 juin	Moisiss. 13 juin
Salicylate de soude.....	Altéré, 10 juin	Altéré. .... 10 juin	Altéré. . 10 juin
Sulfate de cuivre.......	0	Moisissure . 12 juin	Moisiss. 13 juin
Acide phénique........	0	Très peu alt. . 13 juin	Altéré. . 10 juin
Bichromate de potasse..	Moisiss., 15 juin	Moisissure . . 15 juin	Moisiss. 14 juin
Arséniate de potasse....	Altéré, 10 juin	Altéré ..... 10 juin	Altéré. . 10 juin
Bichlorure de mercure..	0	0	0
Persulfate de fer.......	Moisiss., 15 juin	0	Altéré. . 11 juin
Bisulfite de soude......	Altéré, 10 juin	Altéré. .... 10 juin	Altéré. . 10 juin
Sulfate de zinc.........	Moisiss., 13 juin	Peu altéré. . . 13 juin	Altéré. . 10 juin
Chlorure d'alumine.....	Altéré, 10 juin	Altéré. .... 10 juin	Altéré. . 10 juin
Cannelle de Chine......	0	0	Peu alt. 11 juin
Chlorure de chaux. ...	Altéré, 10 juin	Altéré. .... 10 juin	Altéré. . 10 juin
Sulfate de quinine......	Moisiss., 13 juin	Altéré ..... 10 juin	Altéré. . 10 juin
Acide thymique[1].......	0	0	0

1. (1 acide, 10 alcool, 90 eau).

Il résulte de ce tableau que les antiseptiques les plus énergiques pour l'ensemble des organismes sont le sublimé et l'acide thy-

mique. D'autres sels, comme le sulfate et l'acétate de cuivre, le bichromate de potasse sont aussi très actifs, mais laissent pousser des moisissures; puis viennent par ordre décroissant : la cannelle de Chine, très active également, le persulfate de fer, l'acide phénique, le sulfate de zinc, l'alun, le sulfate de quinine.

L'acide borique, l'hyposulfite de soude, le salicylate de soude, l'arséniate de potasse, le bisulfite de soude, le chlorure d'alumine et le chlorure de chaux sont relativement de mauvais antiseptiques.

En possession des résultats qui précèdent, connaissant les substances antiseptiques les plus actives, en particulier pour la bactéridie charbonneuse, j'ai tenté quelques essais, soit pour guérir des animaux auxquels j'avais inoculé préalablement le charbon, soit pour leur communiquer un état réfractaire en leur inoculant sous la peau ou en leur faisant manger quelques-unes de ces substances. Tous mes essais ont été *négatifs;* ils n'offrent donc aucun intérêt et il n'y a pas lieu de les rapporter ici. Peut-être d'autres expérimentateurs seront-ils plus heureux, et je me garderai bien de les décourager d'entrer dans une voie qui peut conduire à de féconds résultats.

SUR LES LÉSIONS RABIQUES

Par le Dr N. GAMALEIA.

Il est admis que dans la rage on ne trouve pas de lésions caractéristiques à l'autopsie.

« Il existe encore, à l'heure qu'il est, un nombre considérable d'états pathologiques ayant évidemment pour siège le système nerveux, qui ne laissent sur le cadavre aucune trace matérielle appréciable ou ne s'y révèlent, tout au plus, que par des lésions minimes, sans caractère déterminé, incapables en tout cas de rendre compte des principaux faits du drame morbide. Tels sont, par exemple, le tétanos et la rage. » (Charcot, *Localisations.*)

« Dans la rage on connaît peu d'altérations anatomiques ; on trouve seulement de la rougeur des glandes salivaires et une tuméfaction des glandes lymphatiques, etc. » (Klebs, *Die Allgemeine Pathologie*, 1887.)

« A l'autopsie des malades qui ont succombé à la rage, on ne rencontre pas de lésions anatomiques caractéristiques. Aucun des observateurs qui, avant Pasteur, se sont occupés des états anatomiques de la rage, comme Benedikt, Meynert, Klebs, Wagner, Krukenberg, Balzer, Gowers, Cheadle, Kolesnikoff et autres n'a trouvé de lésions caractéristiques dans les centres nerveux. » (Cantani, *Sull' Idrofobia*, 1887.)

Nous croyons, cependant, pouvoir dire que la rage présente des lésions suffisamment constantes pour qu'elles puissent servir de point de départ à l'interprétation des symptômes rabiques.

I

Comme nous allons surtout étudier ici les lésions médullaires, il nous paraît utile de décrire rapidement les principales variétés cliniques de la rage spinale.

a. La variété qui présente avec le plus de netteté le syndrome clinique de la paralysie aiguë envahissante, s'annonce par l'engourdissement et la lourdeur du membre mordu ; on y constate des secousses fibrillaires, quelquefois du tremblement, parfois même des spasmes. Puis, il devient faible, et en même temps, ataxique. Cette incoordination motrice est suivie de paralysie complète. Celle-ci est caractérisée par l'abolition des réflexes et et la conservation de la sensibilité. Tous les muscles du corps sont progressivement pris de la même manière.

Cette forme pure de la lésion progressive des cornes antérieures de la moelle est celle qui s'approche le plus de la maladie expérimentale que l'on constate chez les lapins inoculés avec du virus *de passage*. J'ai notamment signalé chez ces derniers l'ataxie des extenseurs de la cuisse, précédant de peu la paralysie des fléchisseurs [1]. La sensibilité est conservée même quand la paralysie est la plus complète. Dans ce dernier stade la strychnine ne provoque plus que des contractures du diaphragme. Ce dernier fait confirme la localisation de l'affection dans les cornes antérieures.

b. Dans une autre variété, les paralysies sont précédées de paresthésies et de douleurs. Cette forme est beaucoup plus fréquente chez l'homme que la première [2].

c. Dans quelques cas, l'anesthésie complète s'ajoute aux symptômes précédents. On a alors tout le syndrome clinique de la myélite centrale.

d. Dans un nombre de cas considérable on a noté des douleurs, de l'engourdissement ou des secousses fibrillaires dans les membres mordus. Mais comme ceux-ci ne sont pas devenus paralysés, on doit conclure que dans ces cas, les lésions spinales n'ont pas abouti à l'anéantissement complet des fonctions motrices des centres nerveux.

1. Le mécanisme de l'ataxie, si controversé chez l'homme est manifeste ici : les mouvements ne sont plus modérés par les muscles antagonistes devenus parétiques.

2. La description que je donne ici dans les paragraphes *a* et *b* résume 34 observations. Mais en outre, d'une manière générale on peut dire qu'il y a souvent de la faiblesse musculaire dans les membres mordus. Dans les 34 cas dont il s'agit ici, on ne peut aucunement invoquer l'action des inoculations antirabiques. Dans les cinq cas où les inoculations intensives avaient été pratiquées, l'inoculation du bulbe a montré que les malades avaient succombé à la rage des chiens ou des loups, et non à celles des lapins *de passage*

e. Dans la majorité des cas de rage humaine, les troubles moteurs n'ont pas été constatés. Mais on a trouvé des douleurs passagères, ou des paresthésies, ou encore des troubles trophiques dans les cicatrices. Par analogie, il faut croire que le virus rabique, avant de venir au bulbe déterminer la mort, n'a réussi à léser en passant que quelques fonctions sensitives ou trophiques.

f. Enfin, dans d'autres cas de rage, on ne remarque l'action du virus rabique que sur le centre médullaire le plus sensible, le centre génital.

Que l'excitation génésique, les érections, les éjaculations, le priapisme ne soient pas produits par l'asphyxie, mais bien par une lésion directe, c'est ce qui est prouvé par les cas où ces symptômes constituent les phénomènes prémonitoires ou prépondérants de la maladie[1]. Cela est encore prouvé par ce fait que les excitations génitales ne sont pas en rapport avec le degré de l'asphyxie, mais en sont tout à fait indépendantes.

Nous voyons ainsi que les symptômes médullaires ne manquent presque jamais dans le cours de la rage humaine.

II

Je passe maintenant aux résultats des autopsies pratiquées dans mon service de la rage, à l'hôpital municipal d'Odessa[2].

Nous avons commencé l'examen attentif de la moelle dans le cas suivant :

I. Ivanoff, Ismaël, 45 ans. — Mordu le 15 juin, par un loup enragé. Nombreuses blessures à la tête et aux membres. Le symptôme précurseur de la maladie (respiration légèrement suspirieuse), fut constaté le 2 *juillet*. 20 heures après, difficulté d'avaler les liquides. Vertiges.

3 *juillet*. — Angoisse et agitation; vers le soir, faiblesse musculaire générale, très prononcée chez cet homme robuste.

4 *juillet*. — Mort dans la cyanose et les convulsions.

Autopsie, *moelle épinière*. — La dure-mère ne présente pas de modifications. La pie-mère est très hyperémiée, le tissu de la partie supérieure du

1. Ainsi, trois jours avant la confirmation de la rage, le malade de Cantani (loc. cit.) avait du priaprisme.

2. Toutes les autopsies ont été faites par M. le docteur Stroganoff, chef du service des autopsies à l'hôpital. Nous ne donnons ici que la relation des autopsies faites dans notre service; on pourra ainsi juger de la fréquence des lésions macroscopiques.

renflement cervical est très succulent, il fait saillie sur la surface de la coupe; les faisceaux latéraux présentent un ramollissement de couleur grise presque dans tout leur parcours. Dans le bout supérieur du renflement cervical, ce ramollissement est plus manifeste à gauche; dans le bout inférieur il est plus marqué à droite. Dans la partie dorsale, le ramollissement est plus limité. Le tissu du renflement lombaire est mou, succulent et hyperémié.

L'inoculation, par trépanation, de la matière ramollie, à des lapins, a montré qu'elle contenait le même virus rabique du loup, que celui contenu dans le bulbe.

II. Schagowitch. (Voir ces annales, p. 64.) Monoplégie brachiale droite. — *Moelle épinière.* Entre la dure-mère et la pie-mère, liquide séreux assez abondant. La pie-mère est suffisamment remplie de sang. Dans la moitié inférieure du renflement cervical, dans la substance grise, à droite, sur les confins des cornes antérieures et postérieures, se trouve un épanchement sanguin assez considérable. Dans la partie supérieure de la moelle dorsale, la substance grise paraît exsangue et mal délimitée. Dans la partie inférieure, le tissu est succulent et fait fortement saillie sur la surface de la coupe. A la partie moyenne du renflement lombaire, dans les cordons postérieurs, on trouve un ramollissement de couleur grise.

III[1]. Milovanoff. (Voir ces annales, p 71.) — La pie-mère est très hyperémiée. La substance du renflement cervical est très ramollie; la substance grise est mal limitée à cause de la teinte grisâtre de la substance blanche qui dans les faisceaux latéraux, fait une légère saillie à la coupe. Dans plusieurs autres endroits de la moelle, le tissu est ramolli avec hyperémie de la substance blanche; notamment dans les faisceaux postérieurs du renflement lombaire.

IV. Gichareva. (Voir ces annales p. 71.) — Entre la dure-mère et la pie-mère on trouve une quantité considérable d'un liquide séreux. Le tissu de la moelle dans les faisceaux latéraux est moins consistant que normalement et a une teinte grisâtre. Dans quelques endroits, les limites de la substance grise disparaissent à cause de la prolongation de la couleur grise sur les faisceaux latéraux. Ces lésions sont plus marquées dans la partie inférieure de la moelle.

V. Bojtchenko (André), 82 ans. — Mordu le 10 décembre au nez, à la main et au bras droits par un loup enragé.

17 *janvier.* — Pendant la nuit, nausées et vomissements. Toute la journée, vomissements incoercibles, inspiration par moments suspirieuse; avale sans difficulté.

18 *janvier.* — Le malade vomit encore, mais moins fréquemment; pas de douleurs. Difficulté d'avaler. Il se remue sans cesse. Son humeur est devenue capricieuse.

19 *janvier.* — Spasmes respiratoires fréquents. Parfois, efforts de vomissements. Le malade a pu boire jusqu'à la mort qui survient à 2 heures du matin.

Autopsie. — La pie-mère est hyperémiée. Au-dessus du renflement

1. Les cas de III à VIII ont été observés par le Dr Bardach.

lombaire se trouvent deux portions de tissu renflées en chapelet sur une longueur de 1 centimètre 1/2. Le tissu nerveux dans la région du renflement cervical présente un ramollissement de couleur grise, très marqué dans le cordon latéral droit. Au-dessus du renflement cervical, la substance blanche a une teinte grisâtre, mais les contours des cornes peuvent être distingués. Dans la moitié inférieure de la moelle dorsale, même teinte de la substance blanche, qui présente sur quelques coupes des îlots gris dans le cordon droit. Dans les endroits renflés en chapelets, tout le tissu de la moelle, sur toute l'étendue de la coupe transversale, est ramolli. Dans le renflement lombaire, le tissu de la moelle est hyperémié.

VI. Boitchenko (Grégoire), 46 ans. Mordu en même temps que le précédent en plusieurs endroits du cuir chevelu et du visage, et à l'avant-bras droit.

12 *janvier.* — Se plaint de faiblesse et de fourmillements dans le bras droit.

13 *janvier.* — Réflexes rotuliens affaiblis. Difficulté d'avaler. Frissons.

14 *janvier.* — Réflexes rotuliens complètement abolis, vacille en marchant. La sensibilité du côté droit est diminuée. Accès asthmatiques.

15 *janvier.* — Accès asthmatiques très fréquents. Loquacité. La conscience est conservée jusqu'à la mort qui survient à 3 heures du soir.

Autopsie. — La pie-mère est très hyperémiée. Le tissu nerveux est d'une consistance considérablement diminuée. Au-dessus du renflement cervical tout le tissu est de couleur grise. Les limites de la substance grise ont complètement disparu, sauf à la corne gauche. Dans le renflement cervical le tissu est encore plus œdémateux.

Dans la partie moyenne de la moelle dorsale, le ramollissement est très marqué, dans la portion antérieure ; il diminue vers l'extrémité inférieure.

VII. Doinik (André), 14 ans, mordu au visage par un chien enragé, quatre semaines avant la maladie. Ce malade n'a pas subi d'inoculations préventives.

16 *février.* — Frayeur et refus de manger

18 *février.* — Hydrophobie, aérophobie, agitation musculaire. Mort à 11 heures du matin

Autopsie. — La pie-mère est très hyperemiée. Dans le renflement cervical on remarque, sur la coupe, les contours irréguliers de la substance grise des cornes postérieures, surtout à gauche ; cela est dû à la formation d'îlots gris dans la substance blanche, îlots qui se réunissent aux cornes postérieures. Dans les cordons latéraux, à gauche, se trouve aussi un foyer gris de la grandeur d'une tête d'épingle. Ailleurs, le tissu médullaire est moins consistant et hyperémié dans la substance grise.

VIII. Srouleff (Grégoire), 55 ans, mordu le 5 février au visage par un chien inconnu. Cautérisé au nitrate d'argent. Aucun traitement préventif.

22 *février.* — Céphalalgie.

23 *février.* — Fièvre et hydrophobie.

24 *février.* — Mort.

Autopsie. — La pie-mère est remplie de sang. Le renflement cervical à la

consistance normale avec une teinte rougeâtre. A la partie supérieure de la moelle dorsale se trouve un foyer fortement vascularisé dans le cordon latéral gauche. Ailleurs on ne trouve pas de modifications, sauf une dimition dans la consistance du tissu.

Dans tous ces cas, le bulbe a été inoculé, par trépanation, à des lapins qui ont succombé avec l'incubation de la rage des chiens et des loups; ce qui prouve que le virus de passage n'est pas entré en jeu. Du reste, le plus typique (Schagowitch), n'a pas subi les inoculations préventives, non plus que les n°s 7 et 8. Pour les autres, elles n'étaient que commencées.

Les faits que je viens de rapporter me conduisent aux conclusions suivantes :

Dans toutes les autopsies de rage paralytique[1] (n°s 2, 3, 4), dans la grande majorité des cas de rage des loups[2] (n°s 1, 3, 4, 5, 6) et aussi souvent dans la rage commune, on constate dans la moelle des lésions macroscopiques déterminées [3].

Ces lésions sont ordinairement dispersées en îlots.

Elles consistent en un ramollissement blanc (qu'on appelle gris, en Russie et en Allemagne) des cordons latéraux et postérieurs.

Dans les cas où les symptômes paralytiques durent longtemps, aux lésions précitées s'ajoute l'altération des centres gris correspondants (épanchement sanguin chez Schagowitch, ramollissement chez Clergeot).

Comme le ramollissement blanc est un phénomène consécutif, nous devons conclure que la rage médullaire est caractérisée par la nécrose en foyers. Il faut ajouter que des îlots de ramollissement se rencontrent aussi dans les centres nerveux autres que la moelle, sans que l'on puisse indiquer leur siège d'une façon précise;

1. Dans le cas de Clergeot (paraplégie, ce rec. p. 72) M. Roux a trouvé du ramollissement sur toute l'étendue du renflement lombaire.

2. Dans le cas de Caballeros (mordu par un loup. V. ce recueil, p. 207), nous avons vu, M. Roux et moi, le ramollissement des cordons postérieurs et latéraux en foyers dispersés et nombreux.

3. Dans deux cas de rage survenus après morsure de chiens enragés, nous n'avons pas trouvé de lésions à l'autopsie. Il s'agissait dans un de ces cas d'un homme qui s'est suicidé dès le premier accès de la maladie; dans l'autre d'un homme mort de rage trois mois après le traitement préventif.

III

L'interprétation de ces lésions nous paraît facile à donner. Nous n'avons qu'à passer en revue les symptômes principaux par lesquels le virus rabique manifeste son action.

1. Contrairement à l'opinion reçue, *le virus rabique peut affecter les divers centres nerveux.*

Cette thèse a été depuis longtemps établie par la constatation expérimentale du virus rabique, dans les divers centres nerveux, chez les hommes et les animaux qui ont succombé à la rage[1].

Cliniquement, j'ai prouvé dans un travail antérieur[2] qu'il en est ainsi pour la moelle de l'homme. Je donnerai quelques exemples de localisations cliniques diverses.

Le cas suivant prouve que la lésion rabique peut se localiser dans le *cervelet.*

Saitchik, mordu en divers points du corps et notamment à l'oreille droite. Le deuxième jour de la maladie, bien que l'intelligence fût conservée et qu'il n'y eût aucun délire, le malade éprouva une sensation violente de vertige « comme s'il tombait hors de son lit », et exécuta des mouvements de rotation longitudinale sur son axe. Ces phénomènes durèrent plusieurs heures de suite. (V. c. recueil, p. 70.)

Les lésions des *lobes frontaux*, se traduisant par les troubles de l'intelligence, ne font que rarement défaut dans la rage. Mais, ces troubles sont en général décrits d'une manière trop vague pour que l'on puisse conclure à une affection primitive. Celle-ci est pourtant évidente dans les cas suivant.

Manna Francesco (*Annales*, p. 73) présenta pendant les six premiers jours de sa maladie plusieurs variétés distinctes de troubles psychiques.

Tombé malade le 28 juillet, il a la nuit un irrésistible désir sexuel. Le 29 juillet, dans l'après-midi, il est pris d'une inquiétude et d'une agitation si grandes qu'elles ne lui permettent pas de rester assis un seul instant. (Nous reviendrons encore sur ce symptôme très fréquent). — Il se calma le soir.

30 *juillet.* — L'agitation est très forte le matin. Puis elle se calme, mais les idées sont très confuses.

1. *Roux.* — Nouvelles acquisitions sur la rage (thèse de Paris 1883).
2. *Gamaleïa.* — Etude sur la rage paralytique chez l'homme. (Ann., p. 63).

31 *juillet.* — Le malade devient furieux, crie, menace, veut enfoncer la porte.

1er *août.* — Délire calme.

2 *août.* — Délire furieux et maniaque le matin. Priapisme à 10 heures. — Délire de persécution, hallucinations effrayantes (bêtes fauves, hommes armés, monstres). Ce délire dure cinq heures et fait place à un délire professionnel : le malade récolte les fruits et les porte au marché.

3 *août.* — Le malade recouvre la conscience qui était tout à fait abolie. Il est très affectueux, est ému, et pleure pour des riens.

A midi il est pris de délire mystique : il voit des saints et l'ombre de sa femme morte, et passe plusieurs heures à prier et à pleurer.

Ce délire cesse le soir, les facultés intellectuelles redeviennent normales et restent intactes jusqu'à la fin. Il succombe le 10 août au progrès de la rage paralytique.

Le polymorphisme des désordres psychiques, dans ce cas, prouve bien qu'ils sont primitifs. On ne peut invoquer ici les réflexes psychiques consécutifs à l'affection du bulbe.

Dans le cas suivant (V. ce recueil p. 83) l'hydrophobie n'arrive que vers la fin.

« Une jeune femme mordue par un chien qui disparut sans qu'on s'en préoccupât autrement et qu'on était en tous cas loin de soupçonner malade, fut prise, au bout d'un certain temps, d'une tristesse si profonde, qui s'accompagna quelques jours plus tard d'un dérangement tellement marqué des facultés mentales, que l'on crut à un début de véritable folie. C'était à la vérité une folie douce et triste comme celles qu'amènent parfois les grands chagrins chez les femmes d'une grande sensibilité, au point que l'on rechercha, mais sans succès, s'il n'existait pas chez elle une cause de ce genre. Toutefois ces accès de mélancolie étaient interrompus par de fréquents retours à l'état normal, durant lesquels la jeune malade se montrait gaie, mais comme avec effort, affectueuse à l'excès, pleurant avec la plus grande facilité et d'une bizarrerie de langage vraiment insolite ; en un mot, offrant à s'y méprendre le tableau de la folie hystérique. Le premier accès spasmodique fut un coup de foudre et une révélation pour la famille. Les symptômes de la troisième période de la rage se déroulèrent rapidement. On apprit alors, par suite d'informations précises, que le chien qui avait fait la morsure, avait le même jour et le jour suivant mordu plusieurs autres chiens, et que, tout comme lui, ses victimes étaient mortes de la rage ou avaient été tuées par précaution. »

Je viens de mentionner l'agitation musculaire. C'est un symptôme très caractéristique sur lequel je dois insister. Il est impossible de l'attribuer toujours à l'angoisse et à la souffrance. Il ne ressemble pas du tout au *raptus* causé par cette dernière ; il

est caractérisé au contraire par un déplacement continuel. Il peut avoir lieu pendant le délire et en dehors des accès d'étouffement et de douleurs. On ne peut pas ne pas l'identifier avec le vagabondage connu des chiens. Schagowitch, avant de tomber malade, a disparu pendant deux jours de la maison et a couru dans la campagne.

Il faut croire que ce symptôme doit être localisé dans l'écorce motrice du cerveau.

Du reste, la même localisation doit être invoquée pour l'aphasie notée dans l'observ. du Dr Laborde (V. ce recueil, p. 65).

Les centres des sens spéciaux peuvent aussi être pris dès le début.

Lugard (Eugénie) 5 ans et demi, fut mordue par un chien errant près de l'œil droit le 13 décembre 1821.

Vers le 1er janvier 1822 on remarqua un changement de son caractère; inquiétudes, tristesses, frayeurs et *erreurs dans le sens de la vue*. Les nuits sont agitées.

4 janvier. — Refus de boire et de manger.

5 *janvier*. — Le médecin constate que les facultés intellectuelles étaient intactes et les réponses fort justes; seulement, la vue, par instants, semblait égarée. La malade mourut le soir. (*Journal de Magendie*, t. II, p. 91.)

Chez Schagowitch, j'ai aussi noté l'amblyopie passagère.

Chez Née (*Bulletin de l'École de Médecine*, 1887, janvier) on a aussi constaté la cécité.

Dans le cas de l'enfant Peytel, mordue au nez et inoculée au laboratoire de M. Pasteur, la maladie fut annoncée par des illusions et des hallucinations olfactives (*communication de M. Roux*). On trouve plusieurs faits de ce genre dans la littérature scientifique.

Très intéressante aussi est l'observation suivante :

Un homme de 28 ans est mordu le 2 janvier 1818, au nez et à la lèvre supérieure par un chien enragé.

3 *février*. — Céphalalgie et vive douleur dans le côté de la face où il a été mordu.

4 février. — Frisson, indigestion et mélancolie.

5 *février*. — *Eternuments qui durent toute la journée et la nuit suivante*.

6 *février*. — Accablement et prostration.

7 *février, seulement* — Convulsions et hydrophobie.

Mort le 9 février.

(Observation de M. le Dr Trélat. *Gaz. des hôp.*, 1868, n° 23.)

Nous ne mentionnerons qu'en passant les paralysies de la face, de la langue, des yeux (lésion du centre de la III[e] paire gauche, chez Schagowitch), ainsi que la fièvre qui peut constituer le symptôme longtemps unique de la maladie, et les vomissements qui peuvent durer plusieurs jours et conduire à l'hématémèse. Dans un cas cité par Trollier (*Nouveau traité de la rage*) les vomissements ont apparu huit jours avant l'hydrophobie.

C'est ainsi qu'on trouve dans la rage les symptômes des lésions distinctes de tout le système nerveux.

2. Dans chaque cas de rage on trouve *la combinaison de lésions déterminées dans les divers centres nerveux*. On y voit, en effet, avec l'hydrophobie, le délire comme symptôme psychique, l'agitation musculaire, les douleurs localisées à la morsure et l'atteinte des sens spéciaux.

Cette combinaison des lésions disséminées produit le grand polymorphisme de la symptomatologie rabique qui se révèle à l'observation attentive.

3. *Le virus rabique n'a pas d'action nocive directe sur le système nerveux.*

Il peut s'y cultiver, comme je l'ai prouvé ailleurs (V. ce recueil, p. 78) sans manifester sa présence. Ainsi, par exemple, chez les lapins inoculés par trépanation, le virus envahit progressivement tout le système nerveux, et pendant l'incubation on peut expérimentalement montrer des lésions dans le bulbe; mais les manifestations de la maladie ne commencent que le septième jour, avec l'accumulation du virus dans le renflement de la moelle lombaire. D'un autre côté, le virus passant par les nerfs périphériques et par la moelle ne produit de lésions que par îlots disséminés.

Tous ces faits démontrent l'absence de l'influence immédiate du virus sur le système nerveux.

4. *Les symptômes rabiques dépendent de l'état du système nerveux.*

Trois ordres de faits doivent être évoqués ici :

a. Certains états maladifs (en premier chef l'alcoolisme) semblent prédisposer à la rage;

b. Ces symptômes rabiques, la forme paralytique ou furieuse, dépendent de la prédisposion générique ou individuelle de l'animal[1];

c. L'éclosion de la rage peut être provoquée par des troubles divers dans les fonctions du système nerveux.

Ainsi M. Bourrel dit (*rage animale dans le Dictionnaire de Jaccoud*) :

« La période d'incubation peut être avancée ou retardée par des causes diverses. J'ai vu deux chiens devenir enragés à la suite d'une forte contrainte, un autre au sortir du bain... Ayant des doutes sur l'état de plusieurs chiens, il m'est arrivé de les saigner, et je les ai vus devenir subitement enragés. » (Voir aussi ce recueil, p. 79.)

Cette éclosion subite d'une maladie qui se développe lentement doit être expliquée par une loi physiologique générale : celle de l'adaptation.

L'organisme corrige les lésions causées par le virus rabique jusqu'à ce que la régularisation devienne impossible, et alors la maladie éclate.

C'est pour cela que le lapin en incubation de la rage ne supporte que de minimes désordres dans son économie.

5. *Les manifestations des lésions rabiques ont une marche intermittente.*

On sait que la rage classique se caractérise par des accès.

Mais, outre cela, les symptômes rabiques peuvent régresser et revenir, ou disparaître complètement. J'ai rapporté ailleurs plusieurs exemples typiques (ce recueil, p. 79).

Ainsi, Manna Francesco passa par plusieurs affections psychiques et médullaires différentes.

Cette intermittence et cette rémittence des symptômes rabiques doivent être expliquées de même par la compensation des lésions produites par le virus de la rage.

6. *Les troubles rabiques peuvent disparaître momentanément sous l'influence d'agents divers.*

Dans le cas de Magendie ce fut l'injection de l'eau tiède dans les veines.

1. Ce recueil, p. 80.

Il existe plusieurs cas, où le même effet passager fut produit par une transpiration abondante (voir, par ex. *Lancet*, 1879. p. 346).

Toutes ces particularités de la pathologie rabique que nous venons d'esquiser, aboutissent avec une concordance parfaite à préciser la nature des lésions rabiques. Les désordres susceptibles de compensation, de rémittence et d'intermittence sont des troubles de circulation, et le virus rabique qui n'a pas d'action nocive directe, entrave par son accumulation la circulation sanguine dans les centres nerveux. Cette thrombose des capillaires, lorsque la compensation par les collatérales devient insuffisante, laisse éclater les symptômes aigus de la rage. Si elle n'est pas compensée, cette thrombose conduit à l'asphyxie locale et à la nécrose en foyers. Et si le temps ne fait pas défaut, la nécrose est suivie par le ramollissement blanc. Nous retrouvons ainsi le point duquel nous étions partis dans nos observations. *Cliniquement comme anatomiquement, la rage se caractérise par l'asphyxie locale, par la nécrose en foyers.*

Nous avons cru devoir développer notre interprétation des lésions rabiques parce que, premièrement, elle est susceptible d'une facile épreuve expérimentale, et que deuxièmement, la rage est la seule maladie nerveuse expérimentale qui soit progressive et dont l'étude — une fois les lésions connues — peut profiter à la pathologie et à la physiologie du système nerveux.

C'est dans ces deux directions que nous poursuivons — M. Roux et moi — nos recherches au laboratoire de M. Pasteur.

DE LA TRANSMISSION DE LA RAGE DE LA MÈRE AU FŒTUS

A TRAVERS LE PLACENTA ET PAR LE LAIT,

Par MM. le prof. PERRONCITO et le Dr CARITA [1].

Nous ignorons s'il y a déjà eu des expériences sur la transmission de la rage de la mère au fœtus. Les expériences que nous allons décrire prouvent que la rage, semblable en cela au charbon [2], est transmissible de la mère au fœtus, par bonds, à un ou plusieurs produits de la même gestation.

Pendant le mois de novembre 1886, le laboratoire de M. Pasteur nous ayant généreusement fourni un lapin inoculé de rage, nous avons fait passer le virus sur des lapins et des cobayes, simplement comme étude pour nos élèves et pour nous-mêmes. Nous opérions comme au laboratoire de M. Pasteur, en enlevant à l'animal convenablement assujetti, une couronne de trépan, et inoculant alors, entre la substance cérébrale et les méninges, environ 1/8 de la seringue Pravaz chargée de liquide virulent. On obtenait ce liquide en étendant dans un centimètre cube de bouillon de poule stérilisé environ un millimètre cube de la substance nerveuse prise dans la moelle allongée au voisinage du 4e ventricule. En faisant l'opération dans des vases stérilisés, et en prenant en général toutes les précautions antiseptiques, nous n'avons jamais eu de complications extérieures dans nos expériences.

1. Acad. Roy. de médecine de Turin, séance du 21 janvier 1887.

2. Perroncito, sur la transmission du charbon de la mère au fœtus. *R. accad. di Medizina* de Turin, séance du 15 déc. 1882 (*Journal*, XLV p. 230) — *R. accad. dei Lincei*, 4 mars 1883. — N. Carita. Expériences pour savoir si dans le sang des animaux atteints du charbon, il y a sporification du bacillus anthracis, et sous quelle forme ce bacille traverse le placenta dans les cas de transmission du charbon de la mère au fœtus. *R. accad. di Mediz.* de Turin. fascicule du 6 juin 1883.

Le 17 décembre 1886 nous inoculons par ce procédé une lapine pleine qui se trouvait sur la fin de sa gestation.

Le 21 décembre, au matin, la lapine est inquiète dans sa cage, s'arrache des poils dont elle cherche à faire un tas, manifeste ainsi les signes de sa prochaine délivrance. Le 22, au matin, elle est abattue et se traîne dans la cage, cherchant à cacher son museau. On découvre, dans l'auge des aliments, la tête d'un petit fœtus dont le reste a été mangé par la mère. Au bout de quelques heures, elle est délivrée d'un second, vivant, long d'environ 10 centimètres. Quelques heures plus tard, elle en met bas un troisième, puis un quatrième, qu'on trouve morts, l'un d'eux sans doute étouffé par le poids de la mère. Le survivant meurt bientôt à son tour.

La mère commence presque aussitôt à manifester les symptômes de la rage paralytique. On plonge alors les deux fœtus dans une solution d'acide sulfurique a 10 %, employé comme succédané de l'acide phénique. On les en retire au bout de 19 heures, on découvre leur moelle allongée, et avec celles-ci on inocule deux cochons d'Inde, en injectant à chacun la moelle entière d'un des fœtus.

Le 26 décembre, la lapine meurt avec tous les symptômes de la rage.

Des deux cochons d'Inde, l'un meurt aussi le 1er janvier, avec tous les symptômes de la rage. L'autre reste et est actuellement en bonne santé.

Pour mieux constater que c'est bien de rage qu'est mort le premier, on inocule par trépanation sa moelle à deux autres cobayes et à un lapin. L'un des cobayes meurt le septième, l'autre le huitième jour après l'inoculation, avec tous les symptômes de la rage. La lapine est tombée malade comme à l'ordinaire, le septième jour, et est morte le onzième avec tous les symptômes de la rage paralytique par inoculation. En continuant les inoculations en série, nous avons retrouvé les mêmes périodes.

Ce résultat, bien qu'obtenu sur les produits d'une seule gestation, prouve que non seulement la maladie est transmissible de la mère au fœtus, mais que tous les fœtus de la même portée ne la prennent pas; c'est ce qui arrive aussi pour le charbon, comme l'un de nous (Perroncito) le démontra le premier,

et MM. Straus et Chamberland à peu près à la même époque[1].

En poursuivant nos recherches sur la transmission de la mère au fœtus, nous avons pu constater aussi le fait important de la transmission de la rage par le lait.

Le 10 janvier 1887, nous inoculons la rage à deux cobayes pleines et à une période avancée de leur gestation. Une d'elles met bas, avant terme, trois petits fœtus qui ne vivent que quelques moments. Le second jour après l'inoculation, l'autre cobaye met bas régulièrement, deux petits, sains et vifs, qui tettent indifféremment leur mère et l'autre cobaye qui avait mis bas avant terme, et avait été laissée dans la même cage.

Du 6e au 7e jour après l'inoculation, les premiers symptômes de la rage se manifestent chez les deux mères qui meurent l'une le 19, l'autre le 20 janvier. On s'assure de la nature de la maladie, par inoculation de leur bulbe à deux autres cobayes et à des lapins.

Le même jour, 20 janvier, les deux nouveau-nés meurent à quelques heures de distance après leur mère. Bien qu'ils n'eussent pas révélé les symptômes saillants et caractéristiques de la rage, on avait pourtant relevé chez eux un certain malaise dès le cinquième jour après la naissance.

Leurs moelles ayant été extraites, on inocule l'une à un lapin, l'autre à un cobaye qui moururent tous deux de la vraie rage. Le cochon d'Inde montra les premiers symptômes cinq jours après l'inoculation, et mourut dans la nuit du 30 au 31 janvier. Chez le lapin, les premiers symptômes se révélèrent le huitième jour, et la mort eut lieu le 5 février, avec le symptômes les plus caractéristiques de la rage par inoculation cérébrale[2].

1. Société de Biologie. — Séance du 16 décembre 1882.

2. Ces curieuses expériences soulèvent une question. La *transmission* de la rage par le placenta ou par le lait est-elle la règle, ou l'exception? Pour répondre autant qu'il est en nous à cette question, nous publions ci-après d'anciennes expériences encore inédites et un travail intéressant du Dr Bardach qui vient de nous arriver.

(N. de la R.)

LE VIRUS RABIQUE DANS LE LAIT

PAR J. BARDACH.

Le 11 *décembre* 1886, 13 personnes, mordues le 6 novembre par un loup enragé, sont venues à l'Institut bactériologique d'Odessa. Une femme Souchanova (Barbara), 34 ans, avait déjà la rage confirmée (fièvre, hydrophobie, spasmes pharyngiens, vomissements, etc.). Elle allaitait un enfant de six mois, on le lui laissa jusqu'au 13 décembre. Le 12 et le 13 décembre, son lait, puisé, avec toutes les précautions nécessaires [1], a servi pour l'inoculation à des lapins.

12 *décembre*. Deux lapins ont reçu chacun deux divisions de la seringue de Pravaz de lait sous la dure-mère.

13 *décembre*. Deux autres lapins sont inoculés par trépanation avec la même quantité de lait recueilli le 13 décembre.

23 *décembre*. Un des lapins du 12 est mort brusquement. Son bulbe a été inoculé le même jour par trépanation à deux autres lapins. Tous les deux sont devenu rabiques le 10 janvier 1887, et sont morts le 12 janvier après avoir présenté tout le tableau classique de la rage des lapins.

Le deuxième lapin trépané le 12 décembre, est tombé malade le 27 décembre et est mort le 29 décembre avec tous les symptômes connus de la rage.

Un des lapins trépanés le 13 décembre devint malade le 28 décembre, l'autre le 29 décembre, et ils sont morts de la rage classique le 1er et le 2 janvier. Le bulbe de l'un d'eux a servi pour l'infection par trépanation (2 divisions de la seringue) d'un chien de 2 ans. Ce chien est devenu malade, le 16 janvier, de la

1. Les mamelles ont été lavées au sublimé au 1/1000e et à l'alcool, les mains qui exprimaient le lait, abondant, ont été lavées de la même manière; les premières portions du lait ont été rejetées, les suivantes étaient recueillies dans des verres flambés.

rage furieuse et il est mort le 19 janvier. Le même jour, son bulbe a été inoculé par trépanation à un lapin, qui prit la rage le 2 février et qui est mort le 5 février.

Souchanova est morte le 14 décembre. Son enfant, nourr dans un asile municipal, se porte toujours bien.

NOTES DE LABORATOIRE SUR LE MÊME SUJET

I. — SUR LE PASSAGE DU VIRUS RABIQUE DE LA MÈRE AU FŒTUS.

La rage est essentiellement une maladie du système nerveux; c'est le cerveau et la moelle qui sont le véritable siège du virus rabique, c'est là qu'il se cultive. Dans les glandes, dans les nerfs, il est beaucoup moins abondant, et on ne le trouve pas dans le sang. Le passage du virus rabique de la mère au fœtus est donc un fait particulièrement intéressant.

Dans le cours des nombreuses expériences sur la rage, faites au laboratoire de M. Pasteur, on a eu l'occasion de faire des essais sur ce sujet; nous relevons dans les cahiers du laboratoire les expériences suivantes :

1° Le 1er juin 1883, on inocule, par trépanation, une chienne avec la matière du bulbe d'un chien mort de rage dans la nuit du 29 au 30 mai. Le 13 juin la chienne n'a pas mangé ; le 14 elle fait, vers midi, 5 petits qu'elle paraît allaiter. Elle mange et boit du lait. Le 15 juin, la chienne devien- hargneuse; 3 des petits sont morts, un quatrième a disparu, il a été mangé par la mère qui garde entre ses pattes le cinquième mourant. Le 17 juin, la chienne a la voix rabique; elle succombe à la rage furieuse le 19 juin. Elle a été, pendant 14 jours avant de mettre bas, sous l'influence du virus rabique. Le 16 juin, on prélève avec pureté un peu du bulbe de chacun des trois petits morts le 15; on réunit les trois prises dans un verre, on les broie avec un peu de bouillon stérilisé, et avec la matière ainsi préparée on inocule par trépanation quatre lapins. Ces lapins sont restés bien portants. Le 9 novembre, on les inocule, par trépanation, avec du virus « de 25e passage », ils meurent de rage le 21 novembre. Le bulbe des petits de la chienne enragée ne contenait donc pas le virus rabique.

2° Le 5 août 1883, une lapine est inoculée sous la peau avec du bulbe d'un chien mort de la rage des rues. Le 20 août, elle fait quatre petits; le 26 août, la lapine paraît faible du train de derrière, on lui enlève ses petits ; es jours suivants elle est atteinte de rage caractéristique. Les petits ont été

donnés à une autre lapine qui venait de mettre bas, celle-ci les nourrit et tous ont grandi en bonne santé. La lapine était pleine de quelques jours seulement lorsqu'elle a été inoculée de la rage; presque pendant toute la durée de la gestation, elle est restée sous l'influence du virus rabique.

3° Le 11 décembre 1883, on a inoculé par trépanation six lapins avec le bulbe d'un fœtus fait par une lapine au moment où elle a été prise de la rage. Ces lapins sont restés bien portants, sauf un qui est mort le 11 avril 1884, mais non de la rage.

Dans ces trois expériences on n'a pas constaté le passage de la mère au fœtus. L'inoculation de la matière du bulbe n'est cependant pas suffisante pour prouver que le virus rabique n'était passé à aucun des petits, il se pourrait que le virus venu de la mère se fût arrêté dans un point du système nerveux autre que le bulbe et où il n'a pas été recherché. Il se pourrait même qu'il fut retenu en quelque autre point du corps, d'où il aurait gagné plus tard le système nerveux. Toutefois, il ne semble pas que le passage du virus rabique au fœtus soit un fait fréquent, ainsi que cela a été établi pour le charbon et le choléra des poules par MM. Chamberland et Straus, et aussi pour le charbon par M. Perroncito.

II. — PASSAGE DU VIRUS RABIQUE DANS LE LAIT.

Les expériences faites au laboratoire de M. Pasteur ont établi que les glandes salivaires ne sont pas les seules qui contiennent le virus rabique. Les glandes lacrymales, quelquefois même le pancréas des animaux morts de rage sont capables de donner la rage quand on les inocule. On s'est alors demandé si les glandes mammaires des femelles en lactation ne pourraient pas renfermer, elles aussi, du virus rabique.

Le 25 avril 1885, on inocule, par trépanation, à une lapine une moelle de « 74e passage » desséchée depuis le 21 avril. Le 24 mai, la lapine met bas cinq petits qu'elle élève très bien lorsque, le 29 mai, elle est prise de paralysie rabique, on lui enlève ses petits; elle est morte le 5 juin. Dans l'après-midi du même jour, un lapin reçoit sous la dure-mère un peu du lait recueilli purement en exprimant les glandes mammaires. Un autre lapin est également inoculé, par trépanation, avec un peu de lait dans lequel on a broyé du tissu des glandes mammaires. A deux autres lapins on injecte, sous la dure-mère, du sang puisé dans le cœur droit.

28 jours après, le 3 juillet, le lapin inoculé avec le lait dans lequel on a broyé la glande est pris de rage ; il meurt du 5 au 6 juillet. Avec son bulbe on inocule par trépanation deux lapins qui sont pris de rage le septième jour.

Le lapin au lait et les lapins au sang restent en bonne santé.

M. Nocard a aussi fait à Alfort, des expériences sur le passage du virus rabique dans le lait; il a bien voulu nous les communiquer.

1° Le 7 janvier 1885, sur une chienne nourrice, mordue il y a cinq semaines et morte de rage-mue, on recueille, avec pureté, quelques gouttes de lait que l'on dilue dans deux ou trois parties de bouillon. Ce lait ainsi préparé est inoculé dans la chambre antérieure de l'œil d'une lapine pleine. Le 2 février la lapine fait cinq petits. Le 12, elle est paralysée du train de derrière. Elle meurt le 13 janvier au soir. Avec un peu de la substance bulbaire on inocule un chien braque de six mois dans la chambre antérieure de l'œil; en même temps on injecte un peu du lait dans la chambre antérieure de l'œil d'un lapin vigoureux. Le chien meurt enragé le 2 mars ; le lapin n'a jamais été malade.

2° Le 2 mars 1885, une lapine pleine de 20 jours est inoculée par trépanation avec le bulbe du chien ci-dessus. Le 15 mars, elle fait 6 petits. Le 18, les petits ont été mangés par la mère qui, le 19 mars, est paralysée du train postérieur. Le 20 la paralysie s'est étendue à tout le corps. On recueille alors, par expression de la glande, quelques gouttes de lait qui sont injectées dans la chambre antérieure de l'œil à un lapin et à un chien. La lapine meurt enragée le 21 mars.

Le chien et le lapin n'ont jamais été malades.

3° Le 3 mai 1885, on apporte, à la clinique de l'école d'Alfort, le cadavre d'une chienne nourrice, morte dans la nuit, après avoir présenté des symptômes qui font soupçonner la rage. Dans l'estomac on trouve divers corps étrangers. On inocule dans la chambre antérieure de l'œil un lapin avec le bulbe, un second lapin et un chien avec du lait recueilli avec pureté. Le lapin qui a reçu la matière nerveuse meurt de rage le 29 mai. Le lapin et le chien qui ont reçu le lait n'ont jamais paru malades.

On voit par ces expériences que si le virus rabique peut passer dans le lait des femelles enragées, ce passage n'est pas constant, tout comme on l'a observé pour le passage au fœtus. Il ne faudrait pas conclure de ces faits que le lait soit un agent de transmission de la rage avec lequel il faille compter.

Le lait contient peu de virus rabique et il faudrait des circonstances exceptionnelles pour qu'il donnât la rage. Toutes les expériences faites jusqu'ici semblent établir que la rage n'est

pas transmise par l'ingestion du virus rabique. Nous n'avons, pour notre part, jamais pu contaminer d'animaux en leur faisant manger les glandes et la matière cérébrale d'animaux enragés. Je citerai, à ce sujet, une expérience faite par M. Nocard.

M. Nocard s'étant procuré une portée de cinq jeunes renards en inocula successivement quatre de la rage, par trépanation, ces renards moururent de la rage et le cinquième mangea tous les cerveaux de ses frères, ceux de deux autres renards et ceux de cinq chiens enragés, sans en être nullement incommodé. Bien que la quantité de virus rabique ingérée, dans ce cas, ait été énorme, elle n'a produit aucun effet. Ces repas rabiques ne donnèrent pas l'immunité au cinquième renard qui fut inoculé de la rage et en mourut.

Les choses pourraient se passer tout autrement si, à la matière rabique, on mêlait des corps durs, de petits os par exemple, capables de blesser la bouche ou la gorge.

Comment le virus rabique vient-il aux glandes mammaires, est-ce par le sang? On sait que dans le sang on ne trouve pas le virus. Peut-être y est-il charrié par instants, mais en quantités si petites qu'il est difficile de le mettre en évidence. Le passage de la mère au fœtus semble prouver que parfois il en est ainsi. Est-ce par les nerfs que le virus vient aux glandes? des expériences en cours permettront peut-être de résoudre cette question. En tous cas il est intéressant de constater le virus rabique dans des glandes de structures anatomiques aussi semblables que les glandes salivaires, le pancréas, les glandes lacrymales, les glandes mammaires, bien que le produit de leur sécrétion soit si différent à tant d'égards.

ÉTUVE POUR CULTURES

Par M. W. VIGNAL.

Les conditions dans lesquelles j'ai été obligé de travailler jusqu'à cette année m'ont conduit à chercher une étuve moins encombrante et moins coûteuse que l'armoire étuve de M. Pasteur, et donnant dans un de ses compartiments une température voisine de 30°, de 20° dans l'autre. Je crois avoir réussi à réunir ces conditions dans l'appareil suivant.

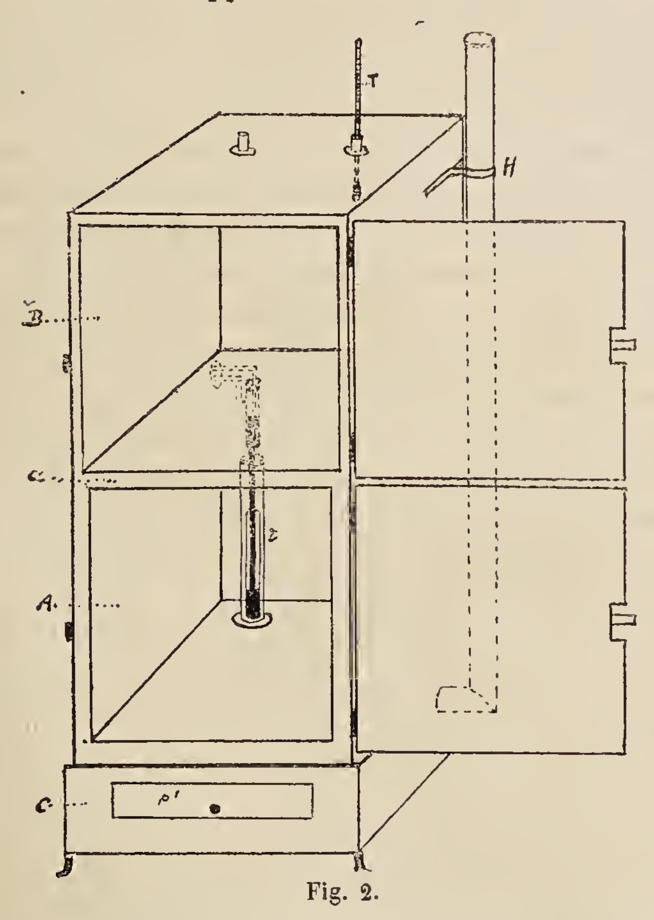


Fig. 2.

Il se compose (*fig.* 2) de deux compartiments superposés, A et B, faits en tôle mince, et ayant chacun 0^m,50 de long et de large, et

$0^m,40$ de haut. Le compartiment inférieur est à double paroi sur toutes ses faces, sauf sur celle qui est fermée par la porte, et celle qui forme paroi commune avec le compartiment supérieur. Les parois de celui-ci sont simples, et seulement doublées, sauf la porte, de carton d'amiante.

Ces deux compartiments, qui forment l'étuve, reposent sur un socle *c*, entièrement fermé pour éviter les courants d'air, et dans lequel quatre becs à papillon du plus petit modèle, placés aux extrémités d'une croix, donnent de toutes petites flammes éclairantes placées assez bas pour n'arriver jamais en contact direct avec le fond de l'étuve. Une petite porte *p* permet d'allumer et de surveiller les becs de gaz. Les produits de combustion s'échappent par H.

L'écartement des doubles parois du compartiment inférieur est partout de $0^m,02$, sauf en dessous où il est de $0^m,05$, afin d'augmenter la masse d'air qui, chauffée au contact de la paroi du fond, doit, en se répandant sur les côtés et en arrière, porter tous les points de l'étuve à une température suffisante et égale. Pour assurer encore cette égalité, il était nécessaire d'assurer une circulation de l'air chauffé ; aussi j'ai fait pratiquer, dans la feuille externe des parois, deux ouvertures de $0^m,03$ de diamètre, l'une d'elles est située sur le côté gauche en bas et en avant, l'autre sur le côté droit en haut et en arrière.

Le compartiment inférieur porte en outre deux ouvertures perçant les deux feuillets de la paroi et isolées de l'espace entre les feuillets par des tubes de cuivre; la première est située au centre du côté gauche, elle est destinée à livrer passage au thermomètre, l'autre laisse passer les tubes d'arrivée et de départ du régulateur *r*. Dans le compartiment supérieur on a simplement supprimé la feuille interne des parois de sorte que l'air chaud ne circule pas autour de lui, mais lui arrive du compartiment inférieur par une cloison *a* percée de cinq trous, ayant deux centimètres de diamètre.

La paroi supérieure de ce compartiment porte également deux trous de 2 centimètres de diamètre, l'un pour le passage du thermomètre l'autre pour favoriser la circulation de l'air.

Comme régulateur, j'ai donné la préférence au régulateur de Bunsen modifié d'après les indications que M. d'Arsonval a donné en 1880 (*Société de Biologie*).

On sait que le régulateur de Bunsen se dérègle petit à petit jusqu'à ce que tout l'air qu'il contient ait perdu son oxygène, par suite de la formation d'oxyde de mercure. De plus il est alors moins sensible car le gaz qui y était emprisonné primitivement est réduit d'un cinquième, ce qui est un léger inconvénient pour des hautes températures, mais en est un assez notable pour les basses. Aussi ai-je fait tomber dans la chambre de ce régulateur quelques gouttes d'éther; puis, après l'avoir renversé, je l'ai chauffé légèrement de façon à remplacer tout l'air de la chambre par des vapeurs d'éther, puis je l'ai rempli de mercure. J'ai obtenu de cette façon un instrument d'une merveilleuse précision et d'une si grande sensibilité qu'il est absolument nécessaire d'établir entre les tubes d'arrivée et de départ du gaz une petite dérivation, juste suffisante pour maintenir les becs allumés; sans cela on risquerait de les voir souvent s'éteindre.

Comme en ouvrant la porte de l'étuve on refroidirait brusquement le régulateur, et on risquerait de produire une surchauffe des parois de l'étuve, j'ai enfermé le régulateur dans une éprouvette à pied, fermée par un bouchon de liège et pleine d'eau (environ 200^{cc}), qui joue le rôle du volant de chaleur.

La différence de température entre les deux compartiments de cette étuve varie un peu avec la température qu'on a obtenue dans le compartiment inférieur et aussi avec le nombre de trous de la cloison *a* qu'on laisse ouvert. Mais en réglant la température dans le compartiment inférieur, à 30°, celle du compartiment supérieur varie entre 19° et 20°, si on laisse un seul trou ouvert.

Cette différence de température se conserve bien, tant que la température de la chambre reste inférieure à 17°-18°. Au-dessus de 18°, la différence de température entre les deux compartiments diminue de plus en plus, à mesure que la chaleur extérieure monte. Mais alors les cultures dans la gélatine marchent bien à la température de la chambre, et ce compartiment n'est plus utile, car il est surtout fait pour permettre les cultures en hiver.

De prime abord, on pourrait penser qu'il existe, surtout dans le compartiment inférieur, de grandes différences dans la température au voisinage des portes, faites de tôle mince et dans le fond. A l'aide de thermomètres à maxima, je me suis assuré que

lorsque la porte avait été fermée une demi-heure, la différence n'était pas d'un demi-degré; 10 à 12 minutes après la fermeture, elle n'est que de 1 à 2 degrés. Ces différences m'ont paru si peu considérables et avoir une si faible importance, que je n'ai point voulu essayer de les diminuer en compliquant la construction de cette étuve, que la maison Wiessnegg m'a établie dans des conditions de bon marché relatif assez grandes.

SUR LA PRÉPARATION DES MILIEUX A LA GÉLOSE POUR LA CULTURE DES BACTÉRIES,

Par le Dr Macé (de Nancy).

La préparation des milieux de culture à base de gélose, si précieux pour les cultures à l'étuve de 30° à 40°, laisse jusqu'ici beaucoup à désirer. Il faut faire une décoction prolongée de l'algue, puis, passer sur une chausse assez serrée, ou verser le décocté dans une éprouvette haute et peu large, et laisser reposer un temps assez long au bain-marie à une température d'une cinquantaine de degrés. Le liquide s'éclaircit de plus en plus dans les couches supérieures, on le décante et on laisse de côté la partie inférieure trouble. La filtration sur papier est ou impossible ou très lente, même à chaud; pour arriver à l'effectuer, il faut ajouter une grande quantité d'eau, qui nuit beaucoup à la consistance de la masse. J'ai obtenu d'excellents résultats du procédé suivant :

Dix grammes de gélose sont mis à macérer dans un demi-litre d'eau acidulée d'acide chlorhydrique à 6°/₀; on laisse en contact vingt-quatre heures, en remuant à plusieurs reprises. Après plusieurs lavages à grande eau pour faire disparaître toutes traces d'acides, on met l'algue déjà gonflée dans 4 ou 500 grammes d'eau additionnée de 5°/₀ d'ammoniaque; on la retire après un jour et on lave comme précédemment.

On fait alors bouillir 450 grammes d'eau distillée et, lorsqu'elle est en pleine ébullition, on y jette l'algue qui se dissout immédiatement. La filtration sur papier se fait très bien, surtout à chaud. Par refroidissement on obtient une très belle gelée, opalescente lorsqu'elle est en masse assez considérable, mais très transparente en plaques ou dans des tubes à réactifs. On peut encore ajouter à volonté de 50 à 100 grammes d'eau ou de

solution de peptone neutralisée, ce qui augmente encore le degré de transparence. On stérilise, en plusieurs fois, par ébullitions successives, ou en bloc à 115° dans un autoclave.

On peut faire varier à volonté la consistance de la masse, qui augmente lorsqu'on diminue la proportion d'eau ; la transparence devient alors moins grande.

Ces masses, qui conservent leur consistance jusqu'à 38°-40°, sont d'une très grande utilité pour isoler les différentes espèces de bactéries que l'on rencontre dans certains milieux (eaux, selles, etc),. où il s'en trouve qui liquéfient très rapidement la gélatine. Celles-ci ne peuvent pas donner de cultures caractéristiques sur ce dernier substratum, et de plus empêchent les autres d'en former à leur tour. Il est très probable, en particulier, que si l'on n'a pas encore réussi [1] à isoler facilement des selles le bacille typhique, c'est à cause de la présence concomitante des bactéries décrites par Bienstock, qui liquéfient très rapidement les milieux à la gélatine employés dans les recherches et empêchent ou masquent le développement de la première espèce.

Malgré l'opinion de Flugge (Die Microorganismen. p. 133), la gélose ainsi préparée et additionnée de 5 à 10 °/₀ de peptones, constitue un excellent milieu pour le développement des bactéries à la température ordinaire ou à l'étuve de 30 à 38°, et les colonies qu'elles forment à sa surface ont des caractères constants et bien tranchés.

1. Pfeiffer. Ueber den nachweis d. Typhus bacillen im Darminhalt und Stuhlgang. *Deutsch. med. Wochenschr.* 1885.

REVUES ET ANALYSES

Essai sur la différenciation expérimentale de la scrofulose et de la tuberculose humaines par M. S. Arloing. *Revue de médecine* du 10 février 1887.

Ce mémoire est le premier chapitre d'une étude que M. Arloing poursuit sur la tuberculose et la scrofulose humaines. Avant de rapporter ses propres expériences, M. Arloing rappelle l'histoire des rapports de la scrofulose et de la tuberculose; complètement séparées par les cliniciens, ces deux affections ont été rapprochées par les anatomo-pathologistes, et la scrofulose est devenue une tuberculose localisée. Les résultats positifs de l'inoculation de la scrofulose aux animaux et surtout la découverte de M. Koch ont donné le plus solide appui à cette opinion. Maintenant qu'il est facile de montrer dans les lésions scrofuleuses le même bacille que dans le tubercule, il n'est plus possible de séparer deux maladies qui ont une même cause. Les expériences de M. Arloing l'ont conduit à la conclusion qu'il ne faut cependant pas les confondre, et pour lui « la variété dans les conditions des expériences » faites jusqu'ici donne à penser que les conclusions de ceux qui fondent ensemble la tuberculose et la scrofulose ne sont pas toujours légitimes. Il faut, dans une semblable étude, tenir compte de « la réceptivité des espèces animales, de l'origine du virus et du mode d'inoculation. »

Le lapin et le cobaye sont surtout employés dans ce genre d'expériences; aussi, M. Arloing commence-t-il à étudier « la marche, chez le lapin et chez le cobaye, des lésions consécutives à l'inoculation de la tuberculose de l'homme ». Ces deux espèces n'ont pas la même réceptivité pour la tuberculose. « Si on inocule, écrit M. Arloing, avec des quantités proportionnelles de virus tuberculeux des lapins et des cobayes, ces derniers présenteront au bout de deux mois tous les signes d'une infection générale, tandis que, parmi les lapins, quelques sujets échapperont aux suites de l'inoculation, les autres présenteront des lésions moins nombreuses que les cobayes et parfois un seul tubercule pulmonaire. » Un point très intéressant, sur lequel M. Arloing attire l'attention, est la manière dont la tuberculose envahit l'organisme du cobaye et celui du lapin. Chez le cobaye, la tuberculose se propage régulièrement par la voie lymphatique; à partir du point d'inoculation, une chaîne ganglionnaire marque comme les étapes du virus. Chez le lapin, on ne trouve pas de tuberculose ganglionnaire vraie après l'inoculation de la tuberculose humaine, les lésions se montrent au point d'inoculation, puis sur les poumons et les plèvres; mais elles ne sont reliées par aucun engor-

gement lymphatique. Même au point d'inoculation, les lésions font souvent défaut; lorsqu'on les rencontre, elles consistent en une petite plaque de granulations tuberculeuses. »

Cette différence si tranchée entre la marche, chez le cobaye et chez le lapin, de la tuberculose humaine inoculée, a permis à M. Arloing de montrer par une expérience élégante la possibilité de la réinoculation de la tuberculose, sujet déjà étudié par M. Charrin. Un cobaye est inoculé à la face interne de la cuisse avec du virus tuberculeux; un mois plus tard, lorsque les ganglions de l'aine sont indurés, il est réinoculé à la base de l'oreille, les ganglions auriculaires et scapulaires se prennent à leur tour, et la deuxième infection « marche en quelque sorte à la rencontre de la première. Le lapin, chez lequel les lésions ne suivent pas le système lymphatique, ne convient pas pour cette expérience.

Après cette étude préliminaire, M. Arloing entre dans le vif de son sujet: « la différenciation expérimentale entre la scrofulose et la tuberculose ».

Dans le cours de l'année 1883, M. Arloing inocula à quatre lapins de la matière caséeuse de ganglions scrofuleux ulcérés du cou, enlevés à une jeune fille dont l'état général paraissait excellent. Un des lapins mourut sans lésions tuberculeuses; cinq mois après, les quatre autres furent sacrifiés et on ne trouva chez eux aucune trace d'infection. Dans un second essai, des lapins et des cobayes furent inoculés avec la matière caséeuse d'un ganglion scrofuleux enlevé à une jeune femme qui paraissait indemne de tuberculose; les cobayes et les lapins moururent tuberculeux. Plus tard. M. Arloing apprit que la jeune femme qui avait fourni la matière d'inoculation avait succombé à une tuberculose aiguë, tandis que la jeune fille, chez laquelle avait été enlevé le ganglion qui avait servi à la première expérience, était en bonne santé. L'inoculation aux lapins avait montré la différence entre la nature des deux adénites. Cette observation fut le point de départ des expériences systématiques que M. Arloing a entreprises sur ce sujet, et qui ont été exécutées de la manière suivante : La matière caséeuse de ganglions extirpée sur des sujets atteints de scrofulose vraie, en bon état de santé, est inoculée à des cobayes et à un nombre égal de lapins; les cobayes prennent une tuberculose caractéristique, tandis que les lapins restent bien portants. Lorsqu'on les sacrifie, on ne trouve chez eux aucune lésion tuberculeuse [1]. L'auteur rapporte trois séries d'expériences dans lesquelles 19 lapins et 19 cobayes ont été ainsi inoculés sous la peau de la cuisse ou sous celle de l'oreille. Les cobayes sont morts ou ont été sacrifiés après un intervalle de temps qui a varié de 67 à 70 jours ; ils étaient tuberculeux. Les lapins restaient bien portants 70 jours après l'inoculation; à ce moment ils ont été sacrifiés, et l'étude la plus attentive n'a montré chez eux aucune lésion tuberculeuse, sauf dans deux cas, où il y avait des granulations jaunâtres et quelques-unes caséeuses au point d'inoculation, « indice d'une légère évolution locale du virus scrofuleux. »

La tuberculose est donc infectieuse pour le cobaye et le lapin, tandis que

1. Il en est de même quand l'inoculation est faite dans la cavité péritonéale.

la scrofulose est infectieuse pour le cobaye et non pour le lapin. M. Arloing s'est alors demandé si le passage de la scrofule par le cobaye ne lui donnerait pas la virulence pour le lapin. Deux passages successifs par le cobaye n'ont pas rendu la scrofule virulente pour le lapin. Lorsqu'on inocule à des lapins et à des cobayes le virus de tuberculoses vraies, localisées, celles des os par exemple, « connues sous le nom de tuberculoses chirurgicales », les cobayes prennent toujours la tuberculose, tandis qu'il peut arriver que les lapins en soient quittes pour une lésion localisée au point d'inoculation. Mais le passage par le cobaye de ces tuberculoses chirurgicales, qui paraissent moins virulentes que celles des poumons ou des séreuses, suffit à les rendre virulentes pour le lapin. « Parfois, il faut deux cultures successives sur le cobaye pour élever la virulence à la hauteur de la résistance du lapin à la tuberculisation.

« En conséquence, conclut M. Arloing, l'organisme du cobaye relève rapidement le virus affaibli des tuberculoses chirurgicales et ne semble pas exercer d'influence sur le virus de la scrofulose ganglionnaire. Donc, si tant est que la scrofule dérive du bacille tuberculeux, les microbes qui la déterminent sont encore plus éloignés de leur virulence primitive que ceux qui engendrent les tuberculoses locales. Peut-être en sont-ils assez éloignés pour constituer une variété fixe, analogue à ces micro-organismes qui, après avoir vécu pendant plusieurs générations sur une espèce animale, sont devenus incapables de tuer l'espèce qui les avait fournis et parmi laquelle ils faisaient de nombreuses victimes. »

« ...Ce fait légitime la distinction clinique qui a été admise jusqu'à ce jour par beaucoup de praticiens et quelques rares anatomo-pathologistes entre la scrofule et la tuberculose, en attendant qu'il soit prouvé que ces deux états morbides sont l'œuvre d'un seul virus ou de virus distincts. »

Tel est le résumé de cette intéressante étude; on voit que le seul moyen d'investigation employé par l'auteur est l'inoculation. La matière scrofuleuse a été inoculée sans qu'il soit parlé d'examen microscopique. Quelle était sa richesse en bacilles? C'est là un point important; depuis les travaux de M. Koch, nous savons que les bacilles sont très rares dans les ganglions scrofuleux, nous savons aussi que la quantité de bacilles inoculés a une grande influence sur la durée de la maladie. M. Arloing lui-même signale au début de son mémoire la résistance relative du lapin à la tuberculose. Ne pourrait-on pas objecter que les bacilles étaient trop peu nombreux dans les produits scrofuleux inoculés pour surmonter la résistance du lapin à la tuberculisation? La dose suffisante pour rendre un cobaye tuberculeux peut être sans effet sur un lapin. Ce n'est pas l'Ecole de Lyon qui ignore le rôle des quantités de virus dans les inoculations.

En outre, dans la majorité des expériences relatées dans ce mémoire, les animaux ont été sacrifiés dans un délai qui ne dépasse pas 70 jours après l'inoculation. C'est là un temps bien court, surtout lorsqu'on emploie une matière aussi pauvre en bacilles que celle des ganglions scrofuleux. Dans deux cas, sur des animaux sacrifiés, il y avait quelques granulations tuberculeuses au point d'inoculation. Peut-être était-ce là le point de départ d'une infection qui serait devenue générale.

L'argument le plus fort en faveur de la différenciation de la scrofule et de la tuberculose est celui qui est tiré de la culture du virus scrofuleux dans l'organisme des cobayes : deux passages successifs ne suffisent pas à rendre ce virus offensif pour les lapins. Mais ce que deux passages successifs n'ont pu faire, trois le feront peut-être. Évidemment M. Arloing ne s'est pas arrêté à deux passages successifs par le cobaye, d'autant plus qu'il a constaté que deux passages sont nécessaires pour rendre actif sur le lapin un virus d'origine nettement tuberculeuse, celui des affections osseuses chirurgicales : des expériences sur ce point sont certainement parmi celles que l'auteur poursuit en ce moment.

Nous ne répugnons nullement à admettre qu'il y a des degrés dans la virulence du bacille tuberculeux et que, dans les affections chirurgicales des os de même que dans la scrofule, les bacilles sont moins virulents que dans la tuberculose des poumons et dans celle des séreuses. Les réserves que nous faisons sont commandées par les expériences de M. Koch, qui a donné la tuberculose à des lapins en leur inoculant de la matière caséeuse de ganglions scrofuleux, dans laquelle il avait constaté la présence des bacilles. Les cultures que M. Koch a obtenues avec les produits scrofuleux rendent les lapins tuberculeux tout comme celles qui viennent des tubercules du poumon. On pourrait objecter, il est vrai, que dans les cas où les ganglions scrofuleux ont donné la tuberculose aux lapins, ils avaient été pris sur des personnes atteintes non de scrofule vraie, mais de tuberculose ganglionnaire destinée à devenir générale, comme dans les cas que rapporte M. Arloing. Il devient alors très délicat de savoir où finit la scrofule et où commence la tuberculose. Que conclure si, dans la suite, quelques-uns des malades qui ont fourni la matière scrofuleuse inoffensive sur les lapins viennent à succomber à une tuberculose généralisée ? Les cas où une scrofule devient tuberculose généralisée sont peut-être ceux dans lesquels les ganglions sont riches en bacilles et par conséquent infectieux pour le lapin. La tuberculose aiguë et la méningite tuberculeuse ne sont pas rares chez les personnes qui pendant longtemps n'ont eu que des engorgements scrofuleux.

En inoculant, par comparaison, à des cobayes et à des lapins, des cultures de scrofule et de tuberculose, on arriverait peut-être à une solution plus certaine, car dans ce cas on pourrait aisément tenir compte des quantités de bacilles inoculés.

Les recherches sur les virus, qui ont pour objet l'augmentation et la diminution de la virulence, présentent un vif intérêt ; cet intérêt est encore augmenté quand elles s'appliquent au virus tuberculeux. Aussi, est-on heureux de lire à la fin du travail de M. Arloing qu'il continue ses recherches et que ce premier mémoire aura une suite.

E. Roux.

SUR UN MICROORGANISME PATHOGÈNE DE CERTAINES TUMEURS INFECTIEUSES : revue critique :

RIVOLTA : Du mycélium, de la variété et de l'espèce chez les discomycètes pathogènes. *Giornale di Anatomia etc. Pise, IV.* 1884.

JOHNE : Contribution à l'étiologie des tumeurs infectieuses. *Deutsch. Zeitsch. f. Thiermed, XII*, p. 73 et 204.

RABE : Sur des tumeurs du tissu conjonctif ayant pour origine un microorganisme chez le cheval. *Deustch. Zeitsch. f. Thiermed. XII*, p. 138.

BOLLINGER : Sur un champignon origine d'une tumeur chez le cheval. *Deutsch. med. Wochensch.*, 1887, n° 9, p. 168.

La formation des tumeurs a été considérée jusqu'à ces derniers temps comme étant due à des causes purement mécaniques, comme la présence dans un tissu d'un corps étranger et, par extension, comme dans certaines tumeurs d'origine épithéliale, à la pénétration insolite d'un certain nombre de cellules de l'épithélium dans un tissu voisin, le tissu conjonctif, par exemple. Des travaux récents viennent d'établir, d'une façon assez probante, qu'il existe des tumeurs d'ordre infectieux, c'est-à-dire dues à un contage animé.

Dans un article publié tout récemment, Bollinger réclame pour lui la priorité de l'observation. Il semble que c'est à lui qu'on doit, en effet, dès l'année 1869, la connaissance de certains fibromes infectieux dans les poumons du cheval. Il trouva dans ces tumeurs un champignon particulier qu'il décrivit brièvement et auquel il donna le nom de *Zooglœa pulmonis equi*. Dix ans plus tard, Rivolta et Micellone le retrouvèrent dans des inflammations chroniques qui se produisent quelquefois chez le cheval, après la castration, autour du canal déférent. Pour ces auteurs, c'était un champignon qu'ils désignèrent sous le nom de *Discomyces equi*, qui était assez semblable à l'*Actinomyces bovis*, et avait l'aspect d'une grappe de raisin, à grains serrés et à courts pédoncules. Le contenu du grain était formé de petites granulations et le grain se reproduisait par bourgeonnement. En 1884, Johne eut l'occasion d'observer chez le cheval sept cas de tumeurs dans des conditions analogues. Dans trois cas il retrouva la forme de champignon semblable à un actinomyces qu'avait indiquée Rivolta. Les autres cas lui fournirent en outre un organisme d'aspect un peu différent, et ressemblant beaucoup à l'*Ascococcus Billrothii*. C'était un microcoque rassemblé par petites masses ou colonies primaires de 5 à 10 μ de diamètre, et se disposant en colonies secondaires qui forment à la surface de la tumeur de petites proéminences coniques de 1 à 3 millimètres. Chacune des petites masses se trouve entourée d'une membrane brillante et homogène l'enveloppant comme dans une capsule. Les proéminences coniques renfermaient fréquemment une goutte de pus jaunâtre. Ferd. Cohn, à qui Johne communiqua sa découverte, donna à cet organisme le nom d'*Ascococcus Johnei*. Malheureusement Johne ne put faire ni cultures pures ni inoculations à des animaux. La présence d'une capsule hyaline le porta à appeler ce microbe du nom de *Micrococcus ascoformans*. C'est surtout à Rabe que l'on doit l'étude plus approfondie de ce curieux organisme.

Lorsque Johne essaya de faire des cultures de son microcoque, il s'a-

perçut que la capsule qui entourait les petites colonies avait disparu. Il pensa que ses cultures étaient impures, et qu'elles étaient composées d'un organisme étranger qu'un accident avait fait pénétrer dans ses préparations. Il n'en était rien. Cette capsule qui se trouve constamment dans la nature, lorsque le microcoque se développe librement sur une tumeur, disparaît dans les cultures artificielles. Rabe n'a fait des cultures que sur la gélatine et sur la pomme de terre. Avec la gélatine sur plaques, on obtient des colonies rondes, bien délimitées, d'abord d'un blanc argenté qui devient jaunâtre avec le temps. Elles sont situées dans la gélatine même et la liquéfient légèrement. Dans les cultures par piqûre on obtient une traînée blanchâtre qui finit par se ramasser, en liquéfiant un peu la gélatine avoisinante, et par former une masse grisâtre qui devient un peu jaune à la partie supérieure. Les cultures sur gélose se sont montrées stériles, celles sur pomme de terre se sont au contraire montrées très prospères.

Les cultures pures servirent à des inoculations sur différents animaux. Les souris se montrèrent réfractaires. Les cobayes inoculés moururent avec des symptômes de septicémie (?). Chez les moutons et les chèvres, il se forma un œdème qui disparut bientôt en donnant une nécrose de la peau au point d'inoculation. Les expériences réussirent surtout sur le cheval. Après formation d'un œdème qui se maintint environ 10 jours, Rabe obtint au bout de 4 à 6 semaines une tumeur sur laquelle apparurent de petites excroissances molles de la grosseur d'une cerise. Chacune d'elles renfermait un grand nombre de colonies semblables à celles dont provenait la culture qui avait servi aux inoculations. Les microcoques se colorent facilement avec les différentes couleurs d'aniline. La présence de la capsule qui entoure les colonies primaires, et contribue à les séparer les uns des autres, n'empêche pas la coloration : le violet de gentiane ou la solution alcaline de bleu de méthyle convient très bien dans ce cas. Avec le temps, les colonies, au lieu de conserver l'aspect d'une grappe serrée, se disposent en séries radiales légèrement calcifiées. Dans les parties très anciennes, il n'a pas été possible de constater la présence des microcoques qui semblent avoir complètement disparu.

Ce qui précède permet de conclure à l'existence d'un organisme pathogène, qui semble être l'agent principal de certaines tumeurs infectieuses chez le cheval. Il est à regretter que les inoculations de cet organisme chez d'autres animaux n'aient pas été suivies avec assez de soin et que, d'autre part, les cultures sur la gélose n'ayant donné aucun résultat, Rabe se soit borné à des cultures sur la gélatine et la pomme de terre, et n'ait pas essayé les cultures dans un milieu liquide. En tenant compte de ces réserves, le microcoque en question a été trouvé assez fréquemment chez le cheval pour que son existence et son action pathogène soient mises hors de doute. On l'a en effet trouvé dans le poumon (Bollinger), sept fois dans des tumeurs du canal déférent (Rivolta, Johne, Rabe), ainsi que dans des tumeurs fistuleuses du dos, du poitrail, des naseaux chez le cheval, et même dans le voisinage de la vessie, etc. L'affection qu'il occasionne a reçu le nom de *Myxofibrome* (Johne) et plus récemment celui de *Botryomycose* du cheval Bollinger). Ce dernier nom rappelle heureusement la forme que prennent

les colonies sur le vivant, et l'organisme lui-même a été d'après cela appelé *Micrococcus Botryogenus* (Rabe) ou *Botryomyces* (Bollinger).

E. WASSERZUG.

E. METSCHNIKOFF. De la lutte entre les cellules et le microorganisme de l'érysipèle. (*Virchow's Archiv. für path. Anat. u. Physiol.* Bd. 107, p. 209 à 249. 1887.

En essayant d'étudier, il y a déjà quelques années, la digestion intra-cellulaire des cellules d'origine mésodermique; M. Metschnikoff eut l'occasion d'observer l'action de plusieurs de ces cellules sur certains microorganismes. Ce fut l'origine de sa théorie très ingénieuse des « phagocytes ». Ses expériences portèrent d'abord sur un assez grand nombre d'animaux invertébrés d'ordres très différents: Bipinnaires, Ascidies, Daphnies, Phyllirhoë, etc., puis sur des vertébrés, en particulier sur la grenouille. Elles établirent que, dans certaines conditions qui furent déterminées avec soin, des microorganismes introduits dans les tissus d'un animal vivant pouvaient être détruits et digérés par un certain nombre de cellules mésodermiques, telles que les leucocytes du sang et les cellules migratrices amiboïdes du tissu conjonctif. Ce sont ces cellules particulières qui portent le nom de *phagocytes*. Contrairement à l'opinion ancienne de beaucoup de physiologistes, qui n'accordent aux cellules de l'organisme qu'un rôle passif lorsqu'elles se trouvent en présence d'un corps étranger, de quelque nature qu'il soit, M. Metschnikoff croit à une véritable lutte s'établissant entre la cellule et le corps étranger en présence, lutte qui, dans les conditions où nous nous plaçons, se localise dans certaines cellules chez les animaux supérieurs.

A l'appui de sa théorie, M. Metschnikoff, après avoir étudié d'une manière toute spéciale l'action des leucocytes sur la bactéridie charbonneuse, vient de s'adresser à un autre microorganisme, celui de l'érysipèle. Il a été conduit dans ce choix par la facilité des observations qu'il pouvait avoir aussi fréquentes qu'il le désirait, et par le peu de difficultés que présente la distinction du microorganisme de l'érysipèle. On sait que l'on considère actuellement l'érysipèle comme dû à l'action d'une espèce de streptococcus qui, pénétrant dans la peau par des blessures accidentelles de l'épiderme, s'introduit dans les vaisseaux lymphatiques et se répand de là dans les tissus voisins, où il provoque une dégénérescence de cellules et une inflammation du derme : c'est le réseau de Malpighi qui est particulièrement intéressé. Ces phénomènes s'accompagnent d'une migration de leucocytes et d'une augmentation dans le nombre des cellules conjonctives (Cornil et Babes). D'après Fehleisen, on peut distinguer trois zones dans un derme atteint d'érysipèle. Une première zone tout à fait périphérique contient de nombreux streptocoques logés dans les vaisseaux lymphatiques, sans présenter de rougeur appréciable à l'œil nu. Une deuxième zone plus interne et assez fortement rosée renferme de nombreuses cellules migratrices, dont la plupart sont bourrées de nombreux streptocoques. Enfin la troisième zone, tout infiltrée de petites cellules, ne contient plus de streptocoques.

Tel était l'état de la question au moment où M. Metschnikoff l'a reprise, afin d'étudier de plus près le rôle de ces cellules migratrices signalées par Fehleisen.

Ses observations portèrent sur sept cas d'érysipèle dont plusieurs s'étaient terminés par la mort. Dans les deux cas suivis de mort, on trouva constamment de très nombreux streptocoques logés dans les vaisseaux lymphatiques, tant dans le derme que dans le tissu sous-jacent, mais toujours à l'état libre, c'est-à-dire *en dehors* des cellules. Ils se présentaient tantôt isolés, tantôt en chaînettes plus ou moins allongées; l'infiltration cellulaire n'était pas abondante; les leucocytes étaient rassemblés en grand nombre et par places; les éléments fixes du tissu conjonctif avaient augmenté en nombre.

Dans les autres cas d'érysipèle qui avaient tous été suivis de guérison, une différence remarquable se manifesta dans l'aspect des leucocytes. Tandis que dans le premier cas, on n'en avait jamais pu trouver qui renfermassent des bactéries, dans le deuxième cas un grand nombre de leucocytes s'en montra rempli : dans plusieurs d'entre eux, les streptocoques réunis en masse étaient entourés d'une vacuole circulaire comme cela arrive chez les protozoaires. Les leucocytes renfermant des bactéries contiennent en outre un noyau de grosseur très variable, qui subit comme les bactéries l'action des réactifs colorants, et qui se fait remarquer par son contour souvent très irrégulier. Un certain nombre de leucocytes ne renfermaient que le noyau dont nous venons de parler, sans renfermer de bactéries, et c'était le plus grand nombre. Ces différents aspects se rencontrèrent dans les préparations sèches aussi bien que dans les coupes. Dans la peau gangréneuse recueillie en certaines régions sur les malades, le nombre des leucocytes était beaucoup moins considérable, et on ne trouva que par exception des streptocoques dans quelques-uns d'entre eux : presque tous les streptocoques étaient isolés et en dehors des cellules.

Tous ces différents faits amènent M. Metschnikoff à admettre qu'il se produit une lutte véritable entre les bactéries de l'érysipèle et les leucocytes. Quand ces derniers ont le dessus, ce qui se manifeste par leur aptitude à se nourrir des bactéries, ils arrivent à annihiler l'effet pathogène des bactéries sur l'organisme contaminé. Dans le cas contraire, les bactéries se se développent en dehors des leucocytes et sans pouvoir être attaqués par eux.

Nous avons vu que l'érysipèle a pour conséquence d'augmenter le nombre des éléments conjonctifs dans le derme et le tissu sous-jacent. La division du noyau des grosses cellules cylindriques peut être en effet facilement constatée et suivie dans ses détails. On arrive ainsi à avoir, dans les couches profondes du derme, au milieu des leucocytes, un plus ou moins grand nombre de cellules allongées fusiformes, à prolongements amiboïdes, beaucoup plus grosses que les leucocytes, et dont le noyau, au lieu de se colorer fortement par le bleu de méthyle et d'être irrégulier, est au contraire très régulier, ovale, faiblement coloré et pourvu de nucléoles très visibles[1]. Il semble très probable qu'il faut chercher l'origine de ces cellules

1. Ces espèces de cellules ont été signalées par Scheltema (*Deutsche med. Wochensch.* 1886, p. 461) dans un cas d'inflammation du tissu sous-cutané chez un lapin, et dans les cas de phlegmons par Cornil (*Les Bactéries*, 2e édition, p. 311), qui les con-

géantes dans les cellules migratrices. Quoi qu'il en soit, on doit les considérer avant tout comme des « phagocytes ». Non seulement des cellules géantes peuvent renfermer des cellules pyogènes (Cohnheim), mais encore des corps étrangers et des leucocytes entiers ou des débris de leucocytes (Scheltema). Cette dernière observation de Scheltema a été confirmée par M. Metschnikoff, qui propose de donner à ces cellules géantes le nom de *Macrophages*, en désignant sous le nom de *Microphages* les petites cellules amiboïdes à noyau le plus souvent fragmenté ou irrégulièrement contourné, et qui est susceptible de se colorer fortement. Autrement dit, les microphages sont les leucocytes capables d'être englobés par les cellules géantes.

Cela posé, quelle est l'action des macrophages et des microphages dans l'érysipèle? D'après M. Metschnikoff, les microphages sont seuls chargés de lutter contre les streptocoques et, en fait, on ne rencontre ces derniers que dans leur intérieur, les macrophages en étant toujours complètement dépourvus. Ces derniers ont pour rôle de résorber les éléments morts ou affaiblis, et on en peut voir qui ont englobé jusqu'à 6 ou 7 microphages et même davantage.

Dans les régions où les microphages n'ont aucune action sur les streptocoques, ils sont toujours en très petit nombre, et les macrophages en sont alors remplis. On peut, d'après cela, s'expliquer ainsi qu'il suit l'étiologie de l'érysipèle. Au moment où les streptococcus pénètrent dans le derme, ils y rencontrent des macrophages qui sont sans action sur eux, et un très petit nombre de microphages. Le développement des bactéries produit une inflammation qui a pour effet de provoquer l'arrivée de nombreux microphages qui entrent alors en lutte avec les bactéries, et, à mesure qu'ils s'affaiblissent, sont absorbés rapidement par les macrophages. L'érysipèle n'a que rarement une issue fatale, c'est lorsque les microphages ont été incapables d'englober les bactéries.

On retrouve les mêmes phénomènes chez les souris blanches auxquelles on donne artificiellement l'érysipèle. M. Metschnikoff plaçait sous la peau de ces animaux de petits cylindres de sureau préalablement trempés dans une culture pure de streptocoques. Vingt heures après l'opération, le cylindre de sureau était littéralement entouré d'une masse de leucocytes, dont un grand nombre se trouvaient bourrés de bactéries au point que dans les coupes colorées les cellules étaient devenues d'un violet noir. Deux jours après, presque tous les streptocoques avaient disparu. Mais, de même que chez l'homme on n'en peut trouver aucun dans les macrophages, les bactéries renfermées dans les leucocytes perdent peu à peu leurs contours réguliers, se fragmentent et disparaissent, en même temps que le bleu de méthyle leur donne une coloration qui passe du bleu intense au violet rougeâtre puis au violet pâle.

Cette présence des bactéries dans certaines cellules se retrouve on le sait, ailleurs que dans l'érysipèle. Les bactéries du charbon, de la lèpre, de la tuberculose, etc., en offrent des exemples bien connus. Mais, chose curieuse,

sidère comme éléments du tissu conjonctif. Cohnheim les regarde comme accompagnant les inflammations suivies d'exsudation.

dans le charbon, ce sont les macrophages qui sont aptes à englober la bactérie. Dans le charbon atténué, il semble que les microphages deviennent aussi capables de les résorber. Dans la tuberculose, les deux groupes de phagocytes renferment à la fois des bacilles; mais il semble que ce sont les microphages qui sont capables de les absorber les premiers.

Tels sont les faits très intéressants et la théorie séduisante que vient d'exposer M. Metschnikoff, dans un mémoire qui n'est que le résumé d'un plus long travail qui sera publié prochainement. Ses observations ont été contredites par un certain nombre d'auteurs, en particulier par Baumgarten et Wyssokowitch. Quoi qu'il en soit de la théorie, les faits semblent être exacts et les préparations de M. Metschnikoff, que nous avons eu l'heureuse occasion de voir, ne sont nullement eu désaccord avec les résultats qu'il rapporte dans son mémoire. Un travail récent de M. Wyssokowitch[1] est en complète contradiction avec les conclusions de M. Metschnikoff sur le rôle bactériophage des globules blancs du sang. M. Metschnikoff fait observer que, pour lui, tous les leucocytes ne sont pas des *phagocytes*, et que ceux du sang, en particulier, ont rarement ce rôle, qui est plutôt dévolu aux leucocytes du rein, par exemple, où se fait en effet l'élimination et l'accumulation d'un grand nombre de bactéries. C'est cette erreur souvent commise qui lui fait adopter comme pluscommodes lesnoms de macrophages et demicrophages, qu'il donne à ces leucocytes tout particuliers dont nous avons longuement parlé.

E. Wasserzug.

Meade bolton : Sur la façon dont se comportent différentes espèces de bactéries dans l'eau potable (*Koch und Flügge's Zeitschrift für Hygiene*, 1886, *Bd I, Heft I*, p. 76-114.

Ce travail a été fait sous la direction du professeur Flügge, de Gœttingue. L'auteur insiste d'abord sur l'importance croissante de l'examen bactérioscopique des eaux potables au point de vue de l'hygiène et de la prophylaxie des maladies infectieuses. Il soumet à un examen critique les principales méthodes récemment employées pour l'analyse bactériologique de l'eau, notamment celle suivie par MM. Fol et Dunant[2], basée sur la méthode des dilutions de M. Miquel ; il donne la préférence à la méthode des cultures sur plaques de M. Koch, comme étant à la fois plus sûre et plus expéditive, et il s'en est servi exclusivement dans ses recherches.

M. Cramer, dans son travail sur les eaux de Zurich[3], s'était déjà assuré que certaines bactéries ont la propriété de se multiplier abondamment dans l'eau potable ; il constata que si l'on abandonne à elle-même de l'eau de Zurich, on voit, au bout de quelques jours, le nombre des bacilles 2,700 fois plus grand qu'au début de l'expérience ; ce maximum une fois atteint, on assiste à une diminution graduelle des microbes, en même temps que

1. Voir *Annales*, p. 46, n° 1.

2. *Arch. des sciences phys. et naturelles de Genève*, 1884, t. XI, p. 557 et 15 fév. 1885. — *Mém. de la Soc. phys. de Genève*, t. XXIX.

3. *Die Wasserversorgung von Zürich*, Zurich, 1885.

ceux-ci gagnent les couches inférieures du liquide. M. Leone fit la même observation pour les eaux de Munich : alors qu'un centimètre cube de cette eau *fraîche* ne contient en moyenne que 5 bactéries, il en renferme au bout de cinq jours de repos environ 500,000 ; M. Leone pense que c'est à la présence de l'acide carbonique que l'eau fraîche doit sa faible teneur de bactéries, et que c'est le dégagement de cet acide carbonique pendant la stagnation qui permettrait la multiplication des microbes [1].

M. Meade Bolton a pu vérifier à son tour, en opérant sur les diverses eaux de Gœttingue, que dans la plupart des cas il y a notable augmentation des bactéries dans l'eau laissée au repos pendant quelque temps à 22° ; l'augmentation est très forte dans les 36 premières heures ; elle se continue, mais plus lentement, jusqu'au 3e, 6e et parfois 10e jour, puis s'établit une lente décroissance.

Pour étudier de plus près les conditions dans lesquelles s'effectue cette multiplication des bactéries dans l'eau, l'auteur a pratiqué des cultures pures d'un certain nombre de ces microbes et les a soumises à une investigation précise, destinée à mettre en évidence l'influence exercée par la composition chimique de l'eau, la température, l'arrivée de l'air, etc. Parmi 16 espèces bactériennes qui se rencontrent communément dans les eaux, 6 se sont montrées particulièrement prolifiques dans ce milieu ; l'auteur n'en a étudié que deux, l'une qu'il propose d'appeler *micrococcus aquatilis*, l'autre qui est le *bacillus erythrosporus*, qu'il a choisies comme étant les plus constantes et les plus faciles à caractériser.

L'auteur s'assura d'abord que la multiplication de ces bactéries dans l'eau est bien réelle et qu'elle ne résulte pas de la simple dissociation de groupes de microbes. Pour cela, des traces de cultures pures de ces deux organismes furent semées dans un tube contenant 10 centimètres cubes d'eau distillée stérilisée ; une goutte puisée dans ce premier mélange fut semée dans un deuxième tube et une nouvelle goutte, prise dans ce dernier, servit à inoculer un troisième tube d'eau distillée. Dans ces trois tubes, il se produisit un développement abondant de microbes et, au bout de 48 à 72 heures, le troisième tube, qui avait reçu une semence d'une extrême dilution, comptait autant de microbes que les deux prèmiers.

La *qualité* de l'eau, c'est-à-dire sa richesse en matières organiques ou inorganiques, n'exerce aucune influence sur la multiplication des bactéries aquatiles. La preuve la plus manifeste est précisément fournie par l'extrême abondance du développement des deux bactéries dans l'*eau distillée tout à fait pure*. Pour éviter tout mélange avec des matières solubles, l'eau fut distillée une seconde fois dans un appareil exclusivement en verre ; de l'eau distillée ayant donné un premier développement abondant de microbes fut stérilisée à nouveau, puis on y resema le même microbe ; il s'y fit une seconde végétation aussi abondante que la première, et ainsi plusieurs fois de suite. Cette expérience prouve que des quantités infinitésimales de matériaux solubles peuvent suffire à la vie de certains microbes.

L'acide carbonique ralentit ou supprime le développement de ces microbes

1. Leone, *Atti della R. Academia dei Lincei*, série IV, vol. I.

qui s'effectue au contraire librement en présence de l'hydrogène; l'acide carbonique agirait donc non pas seulement en se substituant à l'oxygène, mais en exerçant directement une action nuisible sur les bactéries.

Le facteur le plus important de tous est la *température :* à 0° il n'y a aucune prolifération ; elle commence vers 5° et elle est surtout abondante vers 20° à 22°.

Il est de notion vulgaire que l'eau d'un puits ou d'un réservoir contient d'autant moins de microbes que cette eau est plus rapidement renouvelée, et que le nombre des microbes y augmente lorsqu'on cesse d'y puiser depuis un certain temps. L'auteur s'est assuré de ce fait par des numérations bactériologiques précises : si l'on pompe l'eau d'un puits pendant quelque temps, l'eau recueillie se montre de plus en plus pauvre en bactéries, ce qui semble bien prouver que l'eau telle qu'elle est fournie par la nappe d'eau souterraine est libre de microbes [1].

La plupart des bactéries qui souillent les eaux d'un puits proviennent donc de la surface du sol, par des infiltrations superficielles ou par des fissures des parois du puits; lorsque celles-ci sont étanches, que l'orifice du puits est bien garanti, et que la nappe d'eau souterraine est suffisamment profonde, lorsque, d'autre part, on puise assez activement l'eau qu'il renferme, on a de grandes chances d'avoir ainsi une eau à peu près pure de microbes.

Les *bactéries pathogènes,* du moins celles que l'auteur a étudiées à ce point de vue (*bacillus anthracis, staphylococcus aureus, micrococcus tetragonus, bacillus typhi abdominalis*) se comportent tout différemment quand on essaye de les cultiver dans l'eau. Contrairement à ce qui a lieu pour les bactéries aquatiles, les bactéries pathogènes sont *incapables de se multiplier dans l'eau* et y périssent au bout d'un temps variable, plus rapidement à une température élevée (35°) qu'à une température moyenne (20°). Les organismes doués de spores offrent la résistance la plus grande ; ainsi les spores du *bacillus anthracis* ont pu conserver leur végétabilité pendant près d'un an ; les spores du bacille de la fièvre typhoïde étaient encore vivantes au bout d'un mois; elles étaient mortes après dix mois de séjour dans l'eau. Les micrococcus sont plus fragiles; toutefois le *staphylococcus aureus* résiste pendant près d'un mois.

Chemin faisant, l'auteur signale avec raison qu'il suffit de l'addition de de très faibles quantités d'un bouillon nutritif à l'eau pour faire de celle-ci un milieu de culture approprié pour bon nombre de microbes pathogènes. Ainsi, il suffit d'ajouter à 10 centimètres cubes d'eau distillée 15 à 25 centigrammes de bouillon pour y voir un abondant développement de la spirille du choléra; une quantité de bouillon 5 à 10 fois moindre rend possible la végétation du bacille typhique dans l'eau; mais il faut remarquer que même les eaux les plus chargées de matières organiques, « les plus mauvaises, » sont loin de les contenir en telle abondance. Il en résulte que les microbes pathogènes sont peu susceptibles de se cultiver et de se multi-

1. Il y a longtemps que MM. Pasteur et Joubert ont montré que l'eau de source est une eau *pure*, privée de microbes par suite de la filtration qu'elle a subi dans le sol (St.)

plier dans les eaux potables, surtout si l'on considère qu'ils ont en outre à lutter contre la concurrence des microbes communs contenus dans ces eaux.

Une autre conclusion formulée par l'auteur est la suivante : dans les recherches bactériologiques, il importe, pour éviter la multiplication des microbes de l'eau, de pratiquer les opérations bactérioscopiques *aussitôt après* le prélèvement de l'échantillon d'eau, ou bien de le conserver à la température de 0°. Les envois d'échantillons d'eau doivent toujours se faire en tubes scellés et entourés de glace. STRAUS.

WOLFFHUGEL et RIEDEL. De la multiplication des bactéries dans l'eau. (*Arb. aus d. kaiserl. Gesundheitsamte.* 1886, heft 2).

Ces recherches ont été également pratiquées par la méthode des cultures sur plaque et les résultats auquels sont arrivés les bactériologues berlinois en ce qui concerne les bactéries aquatiles (*Wasserbacterien*) sont tout à fait comparables à ceux que trouvait de son côté M. Meade Bolton. Les auteurs insistent sur l'utilité qu'il y a à ne semer dans la gélatine destinée à être étalée sur la plaque que des quantités extrêmement faibles de l'eau que l'on veut examiner : dans ce but ils se servaient d'un tube capillaire gradué divisé en 1/500 de centimètre cube. Dans le cas où 1/500 de centimètre cube donnait des colonies encore trop abondantes, ils mêlaient 5/500 de centimètre cube de cette eau à 200 grammes d'eau distillée stérilisée et employaient 5/500 de centimètre cube de cette dilution pour les cultures sur plaque, de sorte que l'on ne semait que 5/100.000 centimètre cube de l'eau à examiner.

Les auteurs se sont aussi enquis de l'influence que peuvent exercer les mouvements imprimés à l'eau sur la multiplication des microbes qu'elle renferme; ils se sont assurés que la prolification est entravée légèrement si l'on imprime à la masse d'eau des mouvements assez actifs : parfois cependant elle est plutôt favorisée; toujours est-il qu'il y a, à ce point de vue encore, intérêt à pratiquer les examens bactérioscopiques de l'eau aussitôt après qu'on l'a recueillie et non après un transport plus ou moins long.

Pour ce qui concerne les *microbes pathogènes*, les résultats diffèrent de ceux obtenus par M. Meade Bolton. Les auteurs ont constaté que le bacille de la fièvre typhoïde ainsi que le *bacillus anthracis* sont susceptibles de se multiplier, à des températures favorables, dans l'eau des puits et des conduites de Berlin; le bacille du charbon pourrait même se développer dans de l'eau non stérilisée, et par conséquent y soutenir la concurrence avec les bacilles communs de l'eau. Les bacilles du choléra périssaient au bout de quelques jours dans de l'eau *non stérilisée;* dans de l'eau ordinaire stérilisée au contraire, ils se multipliaient activement et l'on en retrouvait beaucoup de vivants dans cette eau encore au bout de 7 mois. Dans l'eau *distillée* les bacilles du choléra meurent rapidement.

[M. Baumgarten, dans le compte rendu qu'il donne de ces recherches,

signale leur discordance avec les faits constatés par Meade Bolton; et il se demande avec raison si ces différences ne tiendraient pas à ce fait que les expérimentateurs berlinois, en semant les microbes pathogènes dans l'eau, n'y ont pas déposé en même temps une certaine quantité de bouillon nutritif, quantité très faible mais suffisante cependant pour permettre le développement des microbes [1].] STRAUS.

H. KOBNER : Du Mycosis fongoïde. Etudes d'Histologie et de Bactériologie. (*Fortschr. der Medizin.* 1886 n° 17). — Id. *Tageblatt des* 59 *Vers. deutsch. Naturf. zu Berlin* 1886, *p.* 225). — Id. (*Deutsch. mediz. Wochensch.*, 1886, *n*os 39 *et* 40.)

Le Mycosis fongoïde, décrit pour la première fois par Alibert, en 1832, et ensuite par Bazin, a été d'abord rangé parmi les accidents syphilitiques. Regardé par Ranvier comme un lymphadénome, il est considéré par plusieurs auteurs comme étant une tumeur inflammatoire et, dans ces derniers temps, on a voulu y voir une affection d'origine mycotique. C'est en particulier l'opinion de Rindfleisch et Hammer, de Hochsinger et Schiff. Les deux premiers auteurs ont trouvé dans le sang et dans la lymphe de nombreux streptocoques. Hochsinger et Schiff ont trouvé des microcoques dans les tissus. M. Köbner, qui a repris cette étude, n'a pu mettre en évidence aucun des organismes trouvés avant lui par ces différents savants, ni dans le sang ni dans le tissu, bien qu'il ait employé la plupart des méthodes de coloration connues et qu'il ait opéré avec des produits purs provenant de malades atteints de mycosis fongoïde et observés pendant la vie et après la mort. Il attribue l'erreur de Rindfleisch et Hammer à ce que leurs expériences avaient été faites longtemps après que la mort était survenue et à un état déjà avancé de décomposition. Pour Hochsinger et Schiff la présence de leurs microcoques serait due à un accident d'expérience, et Köbner ne doute pas qu'ils n'aient pris pour des microcoques des granulations de la lymphe, colorées par la méthode de Gram. Quoi qu'il en soit, Köbner n'hésite pas à ranger le Mycosis fongoïde parmi les affections infectieuses, à cause du processus général de la maladie, assez semblable à celui de la lèpre, et se terminant le plus souvent par la mort.

Geber [2] Hesser et Lewin arrivent à la même conclusion pour ce qui est de l'agent infectieux du mycosis.

Enfin dans une communication toute récente, faite le 1er avril 1887 à la Société médicale de Vienne, Kaposi. a présenté un malade atteint de Mycosis fongoïde depuis 1875. Sur sept cas observés par lui, cinq, à sa connaissance, se sont terminés par la mort. De nombreuses recherches faites par son assistant M. Lustgarten n'ont pu déceler la présence des organismes infectieux dont nous avons parlé précédemment. C'est un nouvel appui donné aux résultats négatifs de Köbner. Pour Kaposi, le Mycosis fongoïde est considéré comme un sarcome et il ne pense pas que ce soit une affection mycotique.

1. Baumgarten, in *Zeitschrift f. wissenschaftl. Mikroskopie*, Ba. III, 1886, p. 419.
2. Geber : *Tagebl. des* 59 *Vers. deutsch. Naturf. zu Berlin*, 1886, p. 225.

L. Manfredi (Sur un nouveau microcoque, agent pathogène des tumeurs infectieuses. Ses rapports avec la pneumonie. *Fortsch. des Mediz. n° 22* 1886 *avec* 3 *planches, pp.*713 à 732.

L'auteur eut l'occasion d'observer les crachats de deux malades atteints d'une pneumonie maligne qni se termina chez tous les deux par la mort. A côté des pneumocoques de Friedlander, il put constater la présence d'un microcoque particulier qu'il soumit à une étude sérieuse et que ses propriétés spéciales lui font désigner sous le nom de « Microcoque du lymphome ou du granulome progressif. »

Ce microcoque apparaît généralement à l'état isolé, parfois en diplocoques; il est légèrement oblong et arrondi aux extrémités. Il a un μ de long sur 0,4 à 0,8 μ de large. On rencontre assez fréquemment des microcoques qui ont l'aspect de très courts bacilles. Il se colore bien avec la plupart des couleurs d'aniline, surtout avec le violet de gentiane ou de méthyle, la fuchsine et le bleu de méthyle. Dans les cultures, les types isolés et en formes de coques subsistent seuls au bout de quelque temps et, avec l'âge, deviennent moins sensibles aux réactifs colorés.

Sur la gélatine en plaques, les colonies commencent à se former au bout de 24 heures environ et, au bout de 48 heures, atteignent facilement 2 à 5 millimètres de diamètre. Ce sont des colonies circulaires légèrement bleuâtres par transparence et d'un gris perlé par réflexion avec une surface très légèrement chagrinée. La couleur bleuâtre disparaît au bout de 2 à 4 jours pour ne se conserver qu'à la périphérie. Cet organisme ne liquéfie pas la gélatine. Dans les tubes de gélatine par piqûre, on obtient des traînées à bords plus réguliers, mais dont l'aspect général est le même qne précédemment. Le développement est beaucoup plus difficile sur la pomme de terre. Dans du bouillon peptone, on obtient facilement une culture abondante à la température de 18 à 37°, et les microcoques se disposent fréquemment en chaînettes. La réaction du liquide devient rapidement acide, ce qui contribue, semble-t-il, à arrêter le développement. C'est surtout entre 18 et 37° centigrades que le microcoque se développe : en dehors de ces limites extrêmes son accroissement se fait mal, sans cesser tout à fait, jusqu'à 48° environ. L'organisme est tué vers 60°. Un dessiccation prolongée retarde son développement sans l'annuler entièrement.

Les essais d'inoculation aux animaux ont parfaitement réussi et ont donné des résultats intéressants. Les essais ont porté sur des lapins, des cobayes, des chiens, des souris et des oiseaux. Tous ces animaux se montrèrent sensibles, surtout les deux premières espèces. Toutes les inoculations, faites au nombre de 80, amenèrent la mort de l'animal inoculé, à l'exception de 4 cas seulement. Un ou deux jours après l'inoculation, se développe constamment une tumeur sous-cutanée, dure et lisse, qui gagne en grosseur. Il y a parfois formation d'un pus épais et jaunâtre. L'existence de cette tumeur s'accompagne d'une augmentation de la température qui monte à 43° (lapin et cobaye) et d'un gonflement considérable des ganglions lymphatiques. La mort arrive ordinairement au bout de 9 à 10 jours et même moins

chez les souris et les oiseaux. A l'autopsie, les animaux présentent des tubercules grisâtres dans la rate, qui a considérablement augmenté de volume, dans le poumon, qui montre tous les symptômes caractéristiques de la pneumonie, etc. Les tubercules appartiennent au type des granulomes infectieux. Les microcoques se trouvent surtout dans l'intérieur des cellules dont ils troublent profondément la vie élémentaire. La méthode de Gram est très bonne pour les mettre en évidence tant dans une préparation sèche que dans les coupes. Les cellules sont déformées et presque détruites dans l'intérieur des tubercules : elles fixent les couleurs d'aniline avec une intensité qui va en décroissant du centre à la périphérie dans les petits tubercules; c'est le contraire qui a lieu dans les gros tubercules. C'est cette destruction des cellules dans la partie centrale qui détermine l'auteur à ranger ces tumeurs infectieuses dans la série des tumeurs granuleuses, dans les granulomes ou lymphomes. Après la rate, ce sont les diverses séreuses et le foie qui se montrent le plus atteints. Le sang renferme rarement des microcoques. En sacrifiant les animaux à différentes époques après l'inoculation, l'auteur a pu se convaincre que ce sont les ganglions lymphatiques et la rate qui sont les premiers organes infectés ; viennent ensuite le foie, puis les autres organes contenus dans l'abdomen; enfin ceux de la cavité thoracique. Tous ces différents organes renferment le microcoque et peuvent également servir aux inoculations, sans que les passages successifs d'animaux à animaux semblent pouvoir diminuer la virulence primitive.

Tout ce qui précède permet de rendre justice au soin tout particulier que l'auteur du présent mémoire a apporté dans son étude. Mais on ne peut s'empêcher de regretter l'incertitude du point de départ. Rappelons-nous en effet que le microcoque étudié par M. Manfredi et inoculé par lui à des animaux provenait des crachats de deux malades morts de pneumonie. L'autopsie de ces deux malades n'a pas été faite malheureusement et quoi qu'en paraisse croire M. Manfredi, il est certain que les rapports de ce microcoque avec la pneumonie chez l'homme sont loin d'être prouvés. Cette lacune regrettable enlève un peu de l'intérêt immédiat de ce travail qui d'ailleurs, répétons-le, semble fait avec beaucoup de conscience et contribue à étendre nos connaissances jusqu'ici très restreintes sur les tumeurs infectieuses.

E. WASSERZUG.

INSTITUT PASTEUR

RENSEIGNEMENTS STATISTIQUES SUR LES PERSONNES TRAITÉES

DU 1ers AU 31 MARS 1887.

La colonne A comprend les personnes mordues par des animaux dont la rage a été reconnue par le résultat de l'inoculation de leur bulbe, ou par le développement de la rage chez des personnes ou des animaux mordus en même temps que les personnes traitées.

La colonne B comprend les personnes mordues dont la rage a été reconnue par observations vétérinaires.

La colonne C comprend les personnes mordues par des animaux suspects de rage.

Les cautérisations sont dites efficaces quand elles sont faites moins d'une heure après la morsure avec le fer rouge ou avec un caustique autre que l'ammoniaque, le crayon de nitrate d'argent, l'alcool, l'alcool camphré, le vinaigre, qui sont considérés comme inefficaces, quel que soit le moment de leur emploi.

Personne traitée morte de rage.

BALLATEROS Jose, 47 ans, cultivateur à la Puerta de Saint-Jean, Espagne. Mordu le 2 février à minuit par un chien errant. 16 morsures à la main gauche, 3 au poignet droit et 3 à l'avant-bras droit (22 morsures aux membres), 5 morsures très fortes à la région occipitale, la peau a été décollée en certains points; pansé le lendemain par un médecin. Venu le 10 février, traité du 13 février au 12 mars. Mort de la rage, en Espagne, le 24 mars.

Personnes mortes de rage dans le cours du traitement.

SANZ Caballero Ramon, 66 ans, berger de Valle de la Serena (Badajoz, Espagne), mordu le 15 février par un loup. 8 morsures aux membres (habits déchirés), 3 au cou et 1 à la région temporale. Toutes ces morsures sont profondes; cautérisé au fer rouge 14 heures après, Venu le 15 mars; est pris de rage le 18, 3 jours après son arrivée; mort de rage à l'Hôtel-Dieu de Paris, le 20 mars.

Le fils de Sanz, mordu en même temps que lui, est mort de rage, en Espagne, le 8 mars. C'est alors que Sanz est venu se faire traiter, en même temps qu'un berger nommé Hurtado qui porte de nombreuses morsures à la figure et qui, jusqu'à ce jour, est en bonne santé.

INSTITUT PASTEUR

STATISTIQUE DU TRAITEMENT PRÉVENTIF DE LA RAGE. — MARS 1887

	A			B			C		
Morsures à la tête et à la figure { simples.....	»	2	3	»	7	10	»	0	2
Morsures à la tête et à la figure { multiples....	»	1		»	3		»	2	
Cautérisations efficaces............	»	»	»	1	»	»	»	»	»
— *inefficaces*..........	3	»	»	6	»	»	1	»	»
Pas de cautérisation..............	»	»	»	3	»	»	1	»	»
Morsures aux mains { simples......	»	7	18	»	28	71	»	7	13
Morsures aux mains { multiples....	»	11		»	43		»	6	
Cautérisations efficaces............	3	»	»	8	»	»	1	»	»
— *inefficaces*..........	4	»	»	32	»	»	3	»	»
Pas de cautérisation..............	11	»	»	31	»	»	9	»	»
Morsures aux membres et au tronc { simples......	»	2	3	»	15	29	»	2	10
Morsures aux membres et au tronc { multiples....	»	1		»	14		»	8	
Cautérisations efficaces............	»	»	»	7	»	»	1	»	»
— *inefficaces*..........	2	»	»	19	»	»	6	»	»
Pas de cautérisation..............	1	»	»	3	»	»	3	»	»
Habits déchirés....................	3	»	»	25	»	»	9	»	»
Morsures à nu................ ...		»	»	4	»	»	1	»	»
Morsures multiples en divers points du corps......................	»	4	4	»	5	5	»	3	3
Cautérisations efficaces............	»	»	»	»	»	»	1	»	»
— *inefficaces*..........	3	»	»	3	»	»	2	»	»
Pas de cautérisation..............	1	»	»	2	»	»	»	»	»
Habits déchirés..................	2	»	»	3	»	»	»	»	»
Morsures à nu....................	4	»	»	5	»	»	3	»	»
Totaux. { **Français et Algériens..**	..	**24**	**28**	..	**82**	**115**	..	**15**	**28**
Totaux. { **Etrangers**..............	..	**4**		..	**33**		..	**13**	
	A			B			C		
TOTAL GÉNÉRAL..................				**171**					

Les animaux mordeurs ont été :

Chiens, 164 fois ; chats, 4 fois ; loup, 2 fois ; bœuf, 1 fois.

Le Gérant : G. MASSON.

Sceaux. — Imprimerie Charaire et fils.

1re ANNÉE. MAI 1887. N° 5

ANNALES
DE
L'INSTITUT PASTEUR

LA PHOTOGRAPHIE
APPLIQUÉE A L'ÉTUDE DES MICROBES,

Par E. ROUX.

Dès que la photographie a été connue, les naturalistes l'ont employée à la représentation des objets microscopiques. L'exactitude des images photographiques, leur caractère d'authenticité les font préférer aux meilleurs dessins. Ces qualités les rendent précieuses pour les bactériologistes ; en microbiologie, en effet, les descriptions doivent être éclairées par des figures, et l'on peut dire que la meilleure manière d'écrire sur cette partie de la science est de mettre un texte court à côté d'un grand nombre de planches bien faites. Aussi en ces dernières années a-t-on multiplié les efforts pour obtenir de bonnes photographies de microbes. En 1870, M. Pasteur, dans ses études sur la maladie des vers à soie, a donné de bonnes photomicrographies des corpuscules de la pébrine ; ces photographies avaient été faites par Lackerbaüer et reproduites en héliogravure par le procédé Pinel-Péchardière ou par le procédé Garnier. Dans le premier volume des « Mittheilungen aus dem Kais, Gesundh. 1881 ». M. Koch a publié une série de photomicrographies remarquables et qui ont excité une vive attention.

Pour être véritablement utile aux bactériologistes, la photographie doit fournir des images nettes à des grossissements de

mille fois et plus; il faut aussi qu'elle puisse donner l'image des objets teintés par les matières colorantes dont on fait un si grand usage aujourd'hui.

Les perfectionnements apportés récemment à la construction des objectifs et des systèmes d'éclairage ont rendu pratique l'emploi des forts grossissements. La sensibilité des plaques au gélatino-bromure, en réduisant le temps de pose, a aussi contribué pour une grande part à l'usage des objectifs puissants. Enfin, l'invention des glaces isochromatiques, qui rend facile la reproduction des objets colorés, a fait disparaître le dernier obstacle à la photographie des microbes.

Tous ces progrès en optique microscopique et en photographie ont été faits dans le temps où la bactériologie prenait son grand développement : ils ont été mis à profit, et il est à espérer que dans les ouvrages sur les microbes les photographies prendront une place de plus en plus importante.

Presque tous ceux qui se sont occupés de photomicrographie ont fait construire des appareils particuliers qui leur paraissaient le mieux réaliser les conditions nécessaires. Nous donnerons, nous aussi, la description de l'appareil que nous employons et qui a été construit sur nos indications par MM. Verick et Stiassnie. Nous nous empressons de dire que nous ne pensons pas qu'il soit indispensable de se servir de cet appareil pour avoir de bonnes photographies. A notre avis, il en est des appareils photographiques comme des procédés de développement : les meilleurs sont ceux dont on a l'habitude et que l'on manie le mieux.

Description de l'appareil. — Pour permettre l'emploi des objectifs les plus puissants, l'appareil de photomicrographie doit être stable, muni d'un dispositif de mise au point commode et précis et d'une source de lumière artificielle intense et régulière. Dans celui que nous employons, le microscope, la chambre noire et la lanterne d'éclairage sont portés sur un long banc de fonte très lourd, monté sur des pieds garnis de coussinets de caoutchouc. La hauteur de l'appareil est celle d'une table de travail et sa longueur totale est de 1m,80.

Nous allons passer en revue les diverses parties dont il se compose.

1° Le microscope est un modèle n° 4 de Vérick sur lequel on peut adapter les diaphragmes et les systèmes d'éclairage que

l'on utilise pour l'examen histologique et pour celui des microbes. Il est muni d'une platine mobile qui permet des mouvements rectangulaires au moyen de deux vis que l'on voit dans les figures 1 et 2. Les mouvements de la platine sont très précis, car ils sont commandés par des vis et non par des crémaillères; de plus, la platine est très peu épaisse, ce qui donne des facilités pour l'éclairage oblique. Le microscope se place sur une plaque tournante sur laquelle il est fixé au moyen d'une vis. On peut ainsi facilement diriger le miroir vers une petite lampe à essence semblable à celles que l'on emploie en médecine pour l'examen des cavités et examiner une préparation aussi commodément qu'à la table de travail. La figure 2 montre le microscope tourné vers la lampe pour l'examen d'une préparation. Lorsqu'on a trouvé un point convenable, on fait faire un quart de tour à la plaque et on incline le microscope dans la position qu'il a figure 1. Le tube est reçu dans une gouttière que porte la pièce intermédiaire placée entre lui et la chambre noire.

2° Cette pièce intermédiaire se compose d'une colonne fixée à une plaque de métal engagée dans deux rainures pratiquées intérieurement tout le long des bords du banc de fonte; elle peut être fixée par une vis au point convenable. La hauteur de la colonne est telle que lorsque le microscope est incliné et que son tube est appuyé dans la gouttière, son axe est à peu près dans celui de la chambre noire. Deux vis que l'on voit sur le corps de la pièce intermédiaire permettent d'achever le centrage avec une grande précision. Le dispositif qui sert au centrage est le même que celui du correcteur employé dans le microscope des minéralogistes. Une pièce mobile et maintenue par un ressort à boudin ferme la gouttière qui reçoit le tube du microscope et s'oppose ainsi à l'entrée de la lumière. La pièce intermédiaire porte encore un tube de microscope, mobile au moyen d'une crémaillère; dans la figure 1 on voit le tube relevé, dans la figure 2 on le voit abaissé. A la partie inférieure de ce tube est fixé un prisme à réflexion totale, de sorte que lorsque le tube est abaissé, on peut au moyen d'un oculaire examiner la préparation sans relever le microscope. Il est commode d'avoir sur ce tube un oculaire micrométrique avec des fils croisés, on conçoit qu'il est alors facile de disposer les choses de telle façon que tout point de la préparation qui est amené à la croisée des fils donne

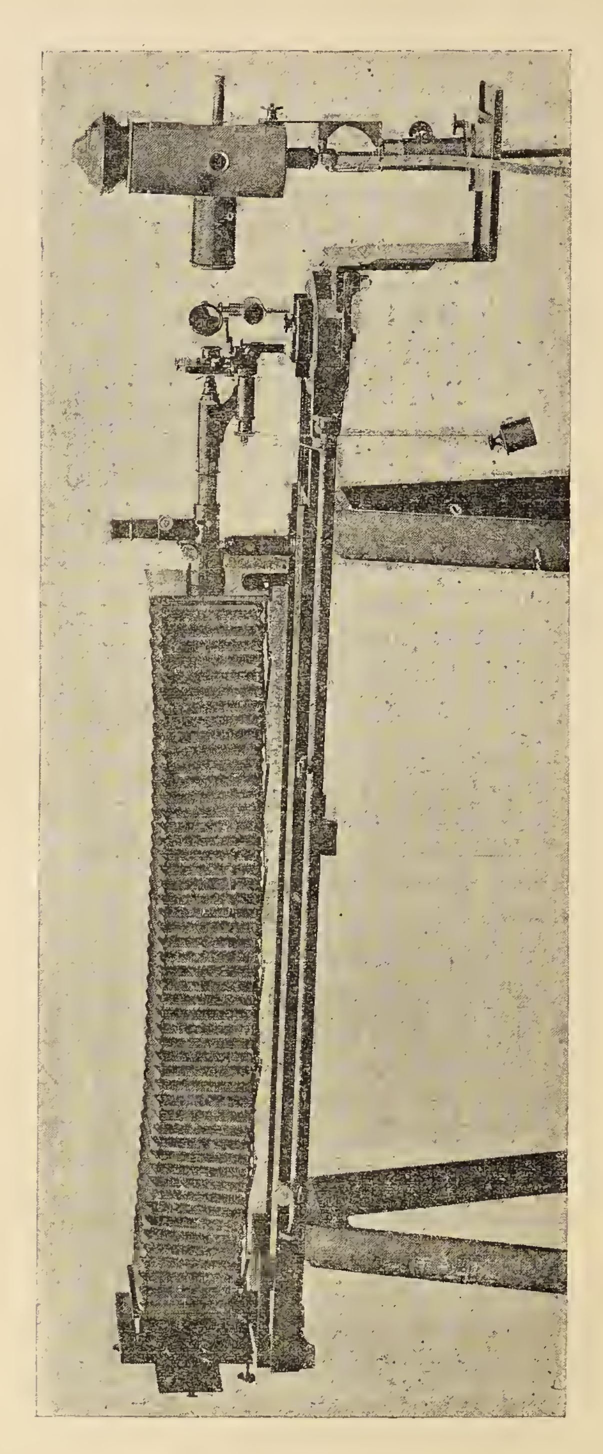


Fig. 1.

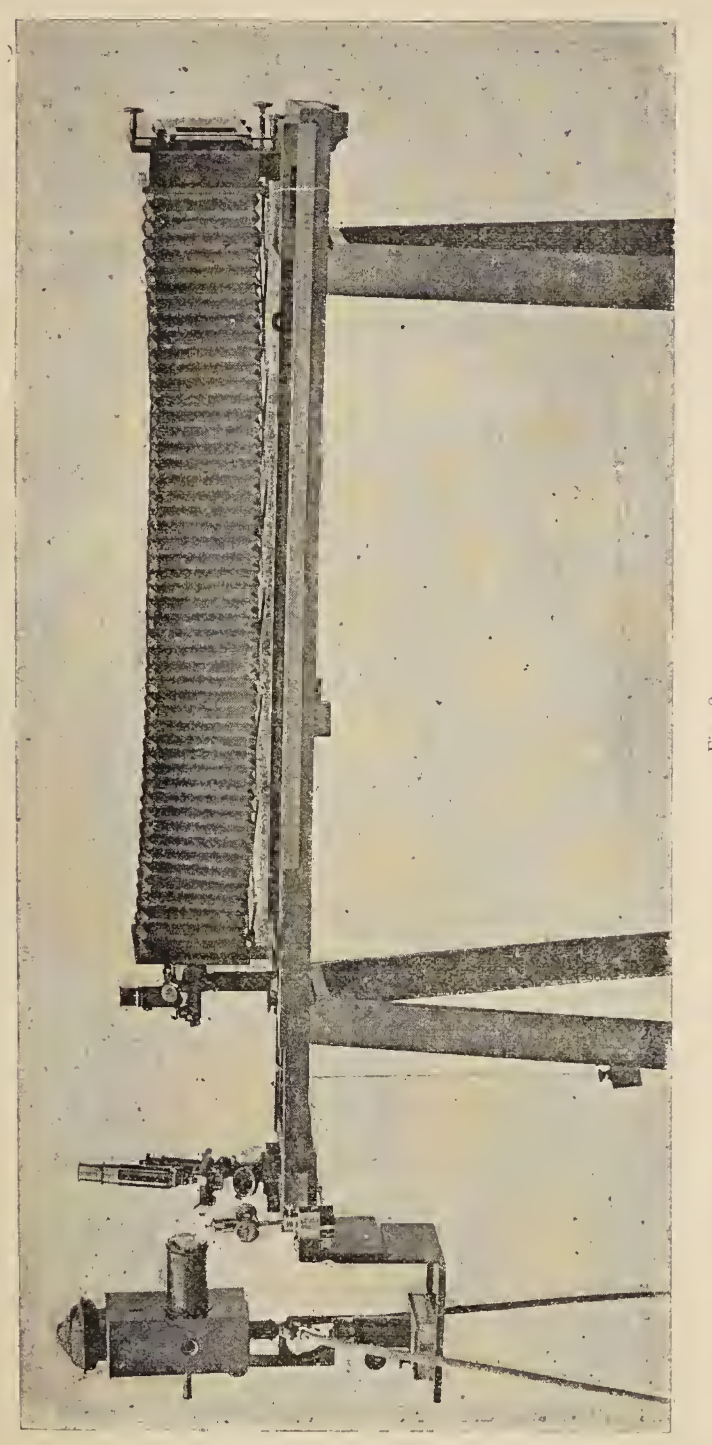


Fig. 2.

son image juste au centre de la glace sensible. Lorsqu'on a bien disposé ainsi le point à photographier, on relève le tube et le prisme dans la position de la figure 1[1]. Une coulisse permet de placer entre le microscope et la chambre noire tel système de lentilles ou de verres colorés que l'on voudra. Enfin la partie postérieure de la pièce intermédiaire qui s'engage dans la chambre noire reçoit les diaphragmes que l'on veut employer.

3° La chambre noire est à long tirage (1^m,15) [2]. Elle est fixée à sa partie antérieure à une plaque métallique engagée dans les rainures du banc de fonte comme celle qui porte la pièce intermédiaire, une vis permet de la fixer au point où on le désire. La chambre est unie en arrière à un chariot qui glisse sur les bords bien dressés du banc de fonte, l'un de ces bords est plan, l'autre est taillé à angle de façon que les mouvements latéraux du chariot sont impossibles. Un ressort fixé en dessous du chariot s'engage dans les rainures du banc et le maintient appliqué sur les bandes. A la partie postérieure de la chambre s'adapte un cadre porte-châssis; trois vis permettent de mettre le porte-châssis dans un plan parallèle à celui de la platine du microscope. On peut avoir des porte-châssis de dimensions différentes qui peuvent tous s'ajuster sur la chambre noire. Le soufflet de la chambre est soutenu par des bandes croisées et articulées; quand il est aplati, l'épaisseur de la chambre est de 18 centimètres. Dans son développement elle glisse le long d'une règle graduée que l'on voit fixée au banc de fonte, figure 2, et qui sert à mesurer le tirage.

La pièce intermédiaire et la chambre noire peuvent être facilement séparées et retirées du banc. Si l'on retire la pièce intermédiaire et le microscope on pourra adapter à la chambre un objectif photographique, et l'employer comme une chambre noire ordinaire.

Une tige terminée par un bouton molleté à chacune de ses

1. Nous avons placé le prisme à réflexion totale sur une pièce séparée au lieu de le laisser, comme dans d'autres appareils, sur le microscope, parce qu'on risque moins d'ébranler celui-ci lorsqu'on relève le prisme.

2. Nous avons cru devoir donner à la chambre un long tirage pour avoir de forts grossissements. Dans une préparation bonne pour la photographie les microbes doivent être autant que possible sur le même plan, dans ces conditions il n'y a pas d'inconvénients à éloigner la glace dépolie de l'objectif.

extrémités et que l'on voit figure 1, sert à la mise au point; elle se relie au microscope au moyen d'une ficelle qui s'enroule autour de la tige et passe dans la gorge du bouton de la vis micrométrique du microscope. Cette ficelle est tendue par un poids [1]. La tige de mise au point peut être serrée par un frein qui l'immobilise pendant la pose. Lorsque l'on veut donner à la tige un mouvement très lent on tourne le second bouton qui correspond à un engrenage que l'on peut désembrayer à volonté.

4° Le châssis, figure 3, porte à la fois la glace dépolie qui sert à la mise au point et la glace sensible. Il glisse sur deux galets et dans une rainure fixés sur le porte-châssis. Un léger ressort caché dans la rainure appuye le châssis sur les galets et empêche le ballottement. Lorsque la mise au point est faite sur la

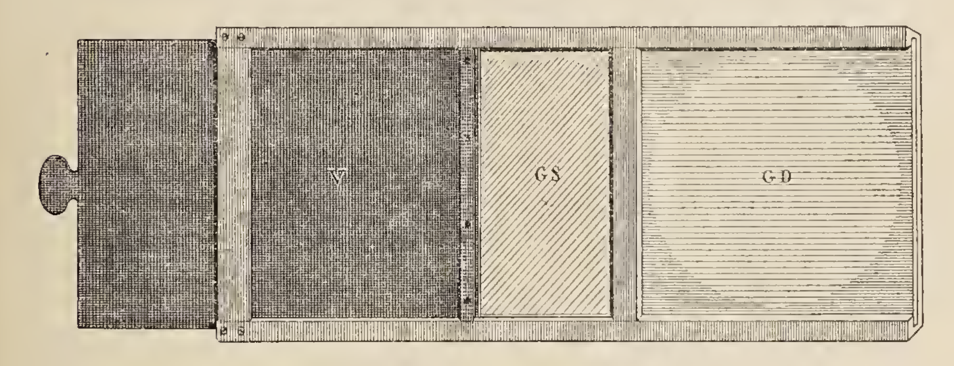


Fig. 3. — G D, glace dépolie. — G S, glace sensible. — V, volet.

glace dépolie, il suffit de faire glisser le châssis sur les galets pour que la plaque sensible prenne la place de la glace dépolie. Le châssis est construit de façon que la glace dépolie et la glace sensible soient exactement sur le même plan. Ce mouvement de glissement n'ébranle pas l'appareil; il permet de remplacer rapidement et facilement le verre dépoli par la plaque sensible.

Appareil d'éclairage. — A la lumière solaire, qui est souvent insuffisante et dont l'intensité change à chaque instant, nous préférons une lumière artificielle facile à régler. C'est la lumière oxhydrique que nous avons choisie. Nous employons un chalumeau vertical du système Brin. Il est formé de deux tubes concentriques : le tube intérieur amène le gaz d'éclairage, le tube extérieur l'oxygène. Au lieu de frapper la sur-

1. Lorsqu'on ne se sert pas de l'appareil, il faut maintenir la ficelle tendue par le poids.

face d'un bâton de chaux, comme dans le système ordinaire, la flamme oxhydrique dirigée verticalement entoure une petite lentille d'alumine portée par un fil de platine fixé au centre du chalumeau. Cette lentille incandescente donne une lumière très intense et fort belle. Aux lentilles d'alumine de M. Brin, nous avons substitué de petites perles ou de petits cylindres de magnésie qu'il est facile de fabriquer soi-même (fig. 4). La lumière dégagée par la magnésie est blanche, d'un éclat incomparable, et de plus très photogénique. Pour préparer les perles ou les petits cylindres de magnésie, on broie avec de l'eau distillée de la magnésie pure dans un mortier, et on en fait une pâte assez consistante pour se mouler facilement. On introduit cette pâte dans un tube de verre de quelques centimètres de long et d'un diamètre un peu plus grand que celui que l'on veut donner au cylindre éclai-



Fig. 4. Extrémité du chalumeau avec la perle de magnésie.

rant. On foule la magnésie, dans le tube fermé par un petit bouchon. Quand le cylindre de magnésie a été légèrement comprimé, on le pousse au moyen d'une baguette hors du tube de verre et on le débite avec un couteau en fragments de longueur convenable. Dans chacun des fragments, on enfonce un fil de platine qui servira à fixer le crayon de magnésie au centre du chalumeau. Les cylindres ainsi préparés sont séchés à l'étuve à eau bouillante, pendant deux ou trois heures; ils sont alors très friables. On les met, un à un, au centre du chalumeau oxhydrique et on les chauffe doucement à la flamme du gaz sans donner l'oxygène; on laisse arriver peu à peu l'oxygène, jusqu'à porter le crayon de magnésie à la plus haute température possible, il devient éblouissant. Par ce chauffage, il subit un retrait et acquiert une dureté telle qu'il est difficilement rayé par la lime, il est inaltérable à l'air, il peut rester en place sur le chalumeau et être chauffé une longue série de fois. Un cylindre de magnésie de 3 à 4 millimètres de diamètre nous sert ainsi pendant plus de cinquante heures de travail photographique. Pour préparer des perles de magnésie, on roule dans ses doigts un peu de la

pâte magnésienne de manière à la façonner comme une pilule, on la traite comme il vient d'être dit pour les cylindres.

Les avantages de ce mode d'éclairage sur le chalumeau oxhydrique à bâton de chaux sont nombreux. L'intensité lumineuse est beaucoup plus forte pour la même consommation de gaz d'éclairage et d'oxygène le crayon de magnésie étant très peu volumineux, il faut peu d'oxygène pour le porter à l'incandescence. Sous ce rapport le chalumeau est très économique. Il dégage peu de chaleur, sa lumière est blanche et très photogénique, ce qui permet d'employer des objectifs plus puissants. Le crayon de magnésie ne s'altère que très lentement dans la flamme, il est facile à préparer et ne nécessite aucune précaution pour être conservé. De plus, le point lumineux étant très vif et peu étendu, les conditions de centrage et d'éclairage sont beaucoup plus faciles à réaliser.

Dans notre appareil, le chalumeau est renfermé dans une lanterne de petit volume portée sur un support métallique à coulisse relié au banc de fonte ainsi que le montrent les figures 1 et 2. Une crémaillère permet le déplacement de la lanterne de haut en bas; une seconde crémaillère donne le déplacement latéral. La lanterne glisse sur son support et peut être rapprochée ou éloignée du microscope. Un miroir réflecteur et des lentilles permettant d'avoir un faisceau parallèle ou convergent complètent l'appareil d'éclairage [1].

La lumière la plus vive et la plus riche en rayons chimiques n'est pas toujours la meilleure en photomicrographie. Les lumières trop actives donnent des images grises et sans contrastes. Une des grandes difficultés dans la photographie des microbes, c'est d'avoir les fonds très purs en même temps que l'image des organismes microscopiques est nette et bien tranchée. Pour obtenir ce résultat, il ne faut pas employer la lumière crue fournie par la magnésie incandescente. Il est préférable d'interposer entre la lanterne et le microscope des verres ou des solutions colorées appropriées.

La teinte des verres ou des solutions colorées doit varier avec les plaques que l'on emploie et la coloration de la préparation. Avec les glaces isochromatiques, il est bon d'interposer

1. La lanterne d'éclairage est construite par la maison Duboscq.

entre la lanterne et le microscope un verre jaune ou une cuve remplie d'une solution d'acide picrique [1], d'acide chromique, d'un chromate alcalin, ou bien tout autre verre ou solution colorés que l'usage aura appris donner de bons résultats avec les plaques que l'on emploie. On est alors obligé de poser plus longtemps, mais les clichés sont beaucoup moins gris et l'image des parties teintées de la préparation est beaucoup plus vive. Lorsque l'on fait usage de faibles grossissements, on peut aussi mettre entre la lanterne et le microscope un verre finement dépoli.

La lumière du pétrole est excellente pour la reproduction des images colorées, quand on emploie les glaces isochromatiques; seulement, lorsqu'on veut photographier à un très fort grossissement, il faut avoir recours à des lampes puissantes qui donnent beaucoup de chaleur et nécessitent une pose trop prolongée. Nous n'employons la lampe à pétrole que pour les faibles grossissements.

Maintenant que nous connaissons les diverses parties qui composent l'appareil, nous allons dire, rapidement, la manière de s'en servir :

Après que l'on a étudié la préparation à la lumière de la lampe à essence (*fig.* 2), on incline le microscope dans la position qu'il a fig. 1, et on dispose l'éclairage. La ficelle de la tige de mise au point est passée dans la gorge du bouton de la vis du microscope. On vérifie, tout d'abord, que l'appareil est bien centré, pour cela, la chambre étant peu tirée, on regarde le rond lumineux sur la plaque dépolie, il doit être au centre; on l'y amène au moyen des vis de centrage de la pièce intermédiaire. Ce centrage est fait une fois pour toutes. En se servant du prisme à réflexion totale, on peut alors amener le point de la préparation que l'on veut avoir au centre de la plaque, à la croisée des fils de l'oculaire. Le tube qui porte le prisme est relevé, on met en place le châssis garni de la plaque sensible, et on fait la mise au point au moyen de la tige, en s'aidant d'une loupe [2]. Lorsque l'image est parfaite, on serre le frein, on pousse le châssis sur les galets, on cache la lumière de la lampe, pen-

1. La solution d'acide picrique est recommandée par M. Viallanne.

2. Pour la mise au point des objets très délicats on peut remplacer la glace dépolie par une glace transparente, sur laquelle on applique la loupe de mise au point.

dant qu'on tire le volet, on démasque ensuite la lumière et la pose commence. [1]

Des préparations. — Les préparations qui sont destinées à être photographiées doivent être aussi parfaites que possible. Le plus souvent, en bactériologie, on a affaire à des préparations colorées. Si l'on emploie les plaques au gélatino-bromure isochromatique, peu importe la teinte des préparations, on aura toujours un résultat satisfaisant en plaçant devant le microscope un verre jaune ou orangé convenablement choisi. Nous colorons indifféremment les microbes à la fuchsine, au bleu de méthylène, au violet de gentiane ; les fonds de la préparation doivent être très purs. Le tissu des coupes à photographier est le plus souvent teinté au picro-carmin, à la safranine ou à l'éosine. Notre seul souci est d'avoir des sélections aussi parfaites que possible, de façon que chaque élément apparaisse avec netteté. Les coupes, surtout celles qui renferment des microbes, devront être très minces et très régulières, surtout lorsque l'on emploie de forts grossissements.

Des objectifs. — Les objectifs de Verick-Stiassnie, de Seibert, de Zeiss, d'Hartnack sont excellents pour la photographie, ce sont les seuls que nous ayons essayés. En outre des qualités de lumière et de netteté, l'objectif microscopique doit être aussi aplanétique que possible. Lorsqu'on emploie des objectifs forts, la dimension de l'image est très étendue pour un tirage suffisant de la chambre, il faut se contenter de photographier la partie centrale qui est toujours la meilleure ; des diaphragmes placés en avant de la plaque sensible permettront de limiter la photographie, aux parties de l'image les plus parfaites. Les objectifs dont nous faisons le plus souvent usage, pour obtenir des grossissements de 800 à 1,000 fois, sont le 1/12 immersion homogène de Verick, de Seibert ou de Zeiss. Les images que donnent ces objectifs sont très bonnes. Le 1/18 de Zeiss et 1/25 d'Hartnack nous servent pour les plus forts grossissements. La photographie du microbe de la mammite contagieuse qui a été publiée dans ce recueil a été exécutée avec le 1/25 d'Hartuack à un grossissement de 1,360 diamètres. Nous photographions d'ordinaire sans oculaire.

1. Il est commode d'adapter sur la lanterne un obturateur à poire de caoutchouc qui permet d'arrêter la lumière au moment où l'on ouvre le volet du châssis.

Les nouveaux objectifs apochromatiques de Zeiss et les oculaires à projection fabriqués par le même opticien sont excellents pour la photomicrographie. L'image obtenue avec ces instruments a une netteté, une clarté et une intensité tout à fait supérieures. Le temps de pose est considérablement réduit, quand on se sert de ces objectifs et de ces oculaires qui absorbent peu de lumière et montrent les teintes d'une préparation avec toute leur vivacité.

Nous n'avons jamais pris de précautions spéciales pour la correction du foyer chimique des objectifs. Le verre ou le liquide colorés que nous plaçons entre la lanterne et le microscope suffisent à corriger le foyer chimique qui, du reste, pour les objectifs puissants, se confond avec le foyer lumineux.

Mesure des grossissements. — La meilleure manière de savoir quel est le grossissement obtenu est de photographier le micromètre objet, aussitôt après la préparation, en ne changeant rien au dispositif employé. Nous donnons une photographie du micromètre au-dessous de la photographie de la préparation. En notant l'objectif employé et le tirage de la chambre, on fait une table des grossissements que l'on peut obtenir.

Des plaques sensibles. — Nous employons exclusivement, pour la photographie microscopique, les glaces isochromatiques à l'éosine. Celles que prépare M. Attout-Tailfer sont d'un usage excellent.

Temps de pose. — Le temps de pose est très variable, il dépend de la préparation, de l'objectif, de la sensibilité des plaques, de l'intensité et de la qualité de la lumière. Il vaut mieux employer une lumière moins forte et poser plus longtemps; les détails viennent mieux sur le cliché, et les oppositions sont mieux conservées. Avec notre éclairage, les temps de pose varient : pour un grossissement de 800 diamètres, obtenu avec un objectif apochromatique : 3.0 — 1,30. et un oculaire à projection n° 2, ils sont de une à six minutes, selon les préparations.

Développement. — Nous ne ferons ici aucune recommandation spéciale pour le développement des plaques. Le développement dont on a l'habitude est celui qu'on trouve le meilleur. Nous nous bornerons à dire que nous développons à l'oxalate de fer, que nous mettons en général peu de solution de fer et que nous ajoutons un peu de bromure. Le renforcement se fait

avec le bichlorure de mercure et l'ammoniaque en suivant les précautions que tout le monde connaît.

Photographies des microbes non colorés. — Tout ce que nous venons de dire s'applique surtout aux photographies, avec de forts grossissements, des microbes et des tissus colorés. Il y a aussi intérêt à reproduire par la photographie, les microbes non colorés, tels qu'on les observe dans les milieux de culture. Lorsqu'il s'agit de moisissures ou de mucorinées qui peuvent être bien vues avec des objectifs faibles, il n'y a pas de grandes difficultés; il n'en est plus de même lorsque les microbes sont très petits ; outre qu'il faut les monter dans un milieu visqueux pour éviter le mouvement brownien, la mise au point devient très difficile ; de plus, ils sont si transparents que leur image se détache faiblement sur le fond éclairé. Dans ce cas, il est bon d'avoir recours à un éclairage peu intense, tel que celui fourni par une lampe à pétrole, et de prolonger le temps de pose. Malgré tout, il est très difficile de photographier des microbes non colorés à un grossissement supérieur à 4 ou 500 diamètres. Dans les planches qui accompagnent ce mémoire, on verra (pl. IX) une photographie de levure alcoolique et de bacillus anthracis à un grossissement de 350 diamètres. Elles ont été obtenues avec un objectif 8 de Vérick, et l'éclairage d'une lampe à pétrole réfléchi par un miroir. Le microscope était maintenu vertical entre les montants qui portent la chambre noire. Il est inutile de donner ici une description de cet appareil vertical, parce qu'on trouve, chez presque tous les opticiens, des appareils analogues qui fonctionnent très bien[1].

Photographie des colonies et des cultures en milieux solides. — C'est le même appareil vertical qui nous sert à photographier les colonies isolées sur les plaques, en milieux solides. Pour avoir une bonne image de ces colonies, il faut bien régler l'éclairage de façon que le relief et les détails soient aussi satisfaisants que possible.

L'aspect des cultures en milieu solide, soit sur une surface inclinée, soit par piqûre, est rendu par la photographie avec une vérité et un relief que ne donne pas le dessin[2]. Ces photo-

1. Un excellent appareil vertical est celui de M. Yvon.
2. Voir ce recueil, n° I, Pl. I.

graphies s'obtiennent avec un objectif photographique ordinaire et peuvent être faites par tout photographe habile. La condition pour bien réussir est d'éclairer les tubes de façon que les détails de la culture soient bien apparents sur la glace dépolie sans jeux de lumière. Si l'on emploie des plaques au gélatino-bromure, il est préférable d'éclairer les tubes à la lumière artificielle d'une lampe à pétrole par exemple, l'interposition d'un verre dépoli entre la lampe et les tubes permet d'éviter les reflets sur le verre. Quand on opère à la lumière du jour, il est mieux d'employer le collodion, les images ont plus de vigueur et de relief. Nous répétons que tout photographe habile peut facilement exécuter ce genre de photographie, lorsqu'il a bien vu sous quel aspect doit apparaître la culture.

Reproduction et impression des clichés photographiques. — Il serait très difficile et très coûteux d'insérer dans un ouvrage des images positives à l'argent ou au charbon tirées sur le cliché original; de plus les clichés seraient rapidement perdus s'ils fournissaient un tirage considérable. Il faut avoir recours aux procédés de photogravure qui permettent de reporter, sur gélatine bichromatée, sur pierre ou sur métal, les photographies dont on peut avoir ensuite autant d'exemplaires que l'on veut.

Les procédés de photogravure se divisent en procédés par morsure, procédés par moulage, et procédés par impression directe sur gélatine bichromatée. Pour la reproduction des images photomicrographiques, nous repoussons tous les procédés par morsure, quelque beaux que soient les résulats qu'ils donnent. L'intervention de l'artiste est trop directe dans les procédés qui usent de la morsure, elle enlève à la reproduction le caractère d'authenticité qu'avait la photographie; il faut que la main de l'artiste et encore moins son goût et son intelligence n'interviennent à aucun moment. Nous aurons donc recours aux procédés connus sous le nom de phototypie, de photoglyptie, et d'héliogravure par le procédé Placet. Le procédé Placet utilise le moulage et la galvanoplastie.

Phototypie. — La phototypie ne comporte pas de retouches de la planche à tirer; elle permet l'impression aux encres grasses et donne souvent de très belles épreuves. Le cliché est appliqué directement sur la gélatine bichromatée qui après insolation et développement formera elle-même la planche d'impression.

Cette absence d'intermédiaires permet de conserver aux détails toute leur exactitude. Le défaut de ce procédé est que toutes les planches ne sont pas parfaites, qu'au milieu de très bonnes il y en a de médiocres et qu'une fois le tirage fini la planche n'est pas conservée pour l'avenir.

Photoglyptie. — Dans la photoglyptie on expose le cliché sur la gélatine bichromatée, on développe l'image sans produire de grain et on la moule, à la presse, au moyen d'une feuille de plomb qui pénètre dans tous les creux et donne une reproduction parfaite. Le tirage se fait, sur le moule en plomb, non plus à l'encre grasse, mais à la gélatine colorée avec des couleurs solubles. Les épreuves ont le brillant et la teinte des images photographiques, mais elles sont tirées à part et doivent être ensuite collées sur carton. Ces épreuves fort belles résistent moins au temps que celles imprimées aux encres grasses.

Héliogravure (procédé Placet). — M. Placet expose une image positive du cliché à reproduire sur une gélatine bichromatée. Il moule ensuite l'image grainée obtenue sur gélatine et dépose sur ce moulage une couche de cuivre par la galvanoplastie. C'est le cuivre ainsi obtenu qui sert ensuite au tirage, qui se fait comme celui des planches en taille douce. Dans le procédé Placet, la planche peut être obtenue parfaite, sans retouche : les moyens employés pour faire grainer la gélatine et pour mouler l'image sont très parfaits ainsi que l'on peut en juger par les spécimens que nous donnons ici. Il faut qu'il en soit ainsi pour que l'image ne perde pas, dans les opérations intermédiaires assez nombreuses qui permettent d'obtenir la planche. A aucun moment l'artiste n'intervient ; la lumière et la galvanoplastie font pour ainsi dire tout l'ouvrage. Le grand avantage du procédé Placet est qu'il donne un cuivre que l'on peut conserver. De plus il est facile de faire autant de moulages que l'on voudra et d'avoir autant de planches qu'il sera nécessaire, et toutes identiques entre elles.

Tels sont les procédés de reproductions photographiques que nous recommandons, ce sont ceux que nous avons employés, on pourra juger de leur valeur par l'examen des diverses planches jointes à ce mémoire.

EXPLICATION DES PLANCHES.

Planche V. — Coupe d'un ganglion mésentérique d'un porc mort du rouget. Les microbes ont été colorés au violet de gentiane (méthode de Gram). Le tissu est complètement décoloré. Objectif, 1/25. Im. hom. de Hartnack.

Grossissement 840 diamètres. — Héliogravure, procédé Placet.

Planche VI. — Microbe du rouget du porc. Culture en milieu liquide, coloration au violet de gentiane (méthode de Gram). Grossissement 1000 diamètres. Objectif Im. hom. 1/25 Hartnack; héliogravure, procédé Placet.

Ces clichés ont été faits en 1884. Les cuivres qui ont servi au tirage ont été présentés à la Société de biologie en novembre 1885.

Planche VII. — *Fig.* 1. Bacille de la tuberculose, culture récente sur gélose glycérinée. Coloration à la fuchsine par la méthode de M. Ehrlich. Objectif apochrom. 3,0 — 1,30 : de Zeiss. Le grossissement mesuré sur la photographie du micromètre est de 850 diamètres.

Fig. 2. Bacilles de la tuberculose dans un crachat. Coloration par le violet de gentiane d'après la méthode de M. Ehrlich. Objectif apochr. de Zeiss. Comme pour la figure précédente. Grossissement 850 diamètres.

Cette planche est reproduite par la phototypie et imprimée à l'encre grasse.

Planche VIII. — *Fig.* 1 et *fig* 2. Mésentère d'un cobaye mort du charbon. Les bacilles étaient colorés au violet de gentiane. Le tissu était teint à l'éosine. Objectif apoch. 3,0 — 1,30 de Zeiss. Le grossissement mesuré sur la photographie au micromètre est de 230 diamètres.

Fig. 3. Sang d'un cobaye mort du charbon. Les bacilles étaient colorés au bleu de méthylène, les globules du sang étaient teintés par l'éosine. Objectif 16,6 de Vérisk. Le grossissement mesuré sur la photographie du micromètre est de 340 diamètres.

Cette planche est reproduite en phototypie et imprimée à l'encre grasse.

Planche IX. — *Fig.* 1. Levure alcoolique. Sans coloration. Objectif 8 de Vérick. Grossissement 350 diamètres.

Fig. 2. Bactéridie du charbon, culture en milieu liquide après 12 heures. On voit apparaître les spores dans les filaments. Sans coloration. Objectif 8 de vérick. Grosissement 350 diamètres.

Fig. 3. Bacille en virgule de M. Koch. Culture sur gélatine. Coloration à la fuschine. Objectif Im. homog. 1/12 de Seibert. Grossissement 840 diam.

Cette planche est reproduite en phototypie et imprimée à l'encre grasse.

Planche X. — *Fig.* 1. Coupe du rein d'un homme mort de choléra. Coloration au picro-carmin, objectif 7 de Vérick. Grossissement 300 fois.

On voit les cellules des tubes gonflées et troubles. Par places, les tubes sont presque obturés. (Préparation de M. Straus.)

Fig. 2. Colonie isolée du bacille de la fièvre typhoïde. Culture sur plaque de gélatine. Objectif 2 de Vérick. On a choisi une colonie saillante pour montrer comment le relief peut être rendu.

Fig. 3. Fibres musculaires de la cloison du cœur du Pélobate brun, *in situ;* on aperçoit le disque épais, le disque mince, et au centre du disque épais la strie claire intermédiaire, de Hensen. — Injection dans le cœur d'un mélange de solution d'acide osmique à 1 °/₀ et d'alcool, coloration au picro-carminate d'ammoniaque ; préparation montée dans la glycérine. Préparation de M. Vignal.

Objectif Im. homog. 1/18 de Zeiss. Grossissement 900 diamètres.

Fig. 4. Culture du bacille de M. Finkler, dans la gélatine. La culture est vieille de 48 heures.

Fig. 5. Culture ancienne du microbe du rouget dans la gélatine.

Les photographies 4 et 5 ont été faites sur collodion avec un objectif photographique ordinaire.

Cette planche est reproduite en photoglyptie.

Nota. — Plusieurs clichés de valeurs différentes comme ton sont tirées sur la même planche, et ont dû se faire pour cela des concessions réciproques. On conçoit donc que les reproductions données ici ne sont pas aussi bonnes qu'elles auraient pu l'être si, avec chaque cliché, on avait fait une planche séparée.

SUR LES VACCINATIONS PRÉVENTIVES DE LA RAGE

Par le Dr N. GAMALEIA.

La grande importance des vaccinations antirabiques est moins dans leur utilité pratique quoique celle-ci soit très grande, que dans leur intérêt théorique.

Elles permettent l'étude du problème de l'immunité, acquise après l'infection, et l'étude des conditions nécessaires et suffisantes pour cette acquisition de l'immunité. Cet intérêt théorique se trouve accru par la facilité avec laquelle la vaccination rabique peut répondre par des faits et des expériences aux diverses questions soulevées par sa pratique. Jamais, jusqu'ici, l'étude clinique de l'immunité n'a pu se faire sur une échelle si grande en ce qui concerne les statistiques *et* les expériences[1].

Les expériences ont prouvé qu'il est possible de conférer l'immunité contre la rage même après l'infection par trépanation. Mais, elles ont montré d'un autre côté que le succès dans ce dernier genre d'expériences n'est pas constant[2]. La mortalité par la rage chez les personnes vaccinées indique aussi que même après l'infection par morsure, la rage n'est pas toujours prévenue.

Or, comme il est impossible de spécifier les personnes sauvées par la vaccination, nous allons étudier les insuccès pour reconnaître quelle part peut en être attribuée à l'efficacité insuffisance des vaccinations, et quelle part est due à la variabilité des circonstances de l'infection. Cette étude faite, nous chercherons quelles notions générales sur l'immunité peuvent être tirées de l'ensemble des faits exposés.

1. La pratique de la vaccination charbonneuse ne se prête jusqu'ici à aucune discussion vraiment scientifique.

2. Voir mon article dans le numéro de mars de ce journal.

I. — L'EFFICACITÉ DE LA MÉTHODE DÉPEND DE LA QUANTITÉ DU « VACCIN » INOCULÉ.

Les vaccinations préventives de la rage ont été établies à l'Institut bactériologique d'Odessa en juin 1886, c'est-à-dire avant les enseignements qui purent être tirées des modifications qui sont survenues pendant l'été, comme nous le verrons bientôt, dans l'efficacité de la méthode.

A la suite de ces enseignements, la méthode Pasteur subit à Odessa des changements et des perfectionnements progressifs.

L'idée maîtresse qui nous a toujours guidés dans toutes les modifications de la méthode de vaccination a été de chercher un critérium[1] dans le contrôle constant de notre « matière vaccinale ».

On sait que la vaccination de Meister, comme celles des chiens qui ont servi à fonder la méthode, ont été faites par l'injection d'une série de moelles, séchées pendant un temps variable de 15 jours à 1 jour. Mais, pour toute la masse des mordus, depuis, M. Pasteur se bornait à l'injection des moelles de 14 à 6 et de 14 à 5 jours.

Le succès justifia cette manière d'agir, ainsi que sa conséquence théorique, à savoir que l'immunité était conférée surtout par la matière morte, contenue dans les moelles non virulentes.

Cette dernière idée était pourtant contraire à la théorie biologique de l'immunité, qui voyait dans tout état réfractaire la conséquence d'une culture avortée d'un virus quelconque dans l'organisme vacciné, la conséquence naturelle d'une lutte entre deux facteurs *vivants*, le virus et les cellules (phagocytes de M. Metschnikoff).

Ainsi, nous avons cru que l'immunité contre la rage était acquise grâce à la virulence réelle, quoique faible, des dernières injections vaccinales (moelles de 6 et de 5 jours). En attribuant le rôle de *vaccin* à ce virus affaibli des moelles sèches, nous avons assimilé ce virus rabique *atténué* par la dessiccation au vaccin charbonneux de Toussaint, obtenu par la chaleur[2].

Nous avons donc introduit à Odessa l'épreuve obligatoire de

1. Établi dans ma première communication sur la méthode Pasteur (7/19 juin 1886).

2. M. Pasteur a bien voulu mentionner ma manière de voir comme objection à la théorie chimique (ce journal p. 10). Cette dernière a été développée par M. Chauveau, *Revue de médecine*, mars 1887.

la virulence de la « matière vaccinale », épreuve qui se faisait par son inoculation par trépanation à des lapins.

Cette étude a conduit par de nombreuses expériences aux résultats suivants[1], que nous énonçons en les généralisant : les moelles, séchées 6 et 5 jours, ne donnaient jamais la rage aux lapins ou ne la donnaient qu'avec une incubation extrêmement longue (entre 1 et 2 mois); les moelles de 4 jours donnaient une incubation rabique d'environ 15 jours; les moelles de 3 jours amenaient la rage en 10 jours; celles de 2 jours avaient une incubation de 8 jours; tandis que la moelle fraîche avait une incubation constante de 7 jours.

En comparant ces résultats avec ceux de l'étude des moelles vaccinales publiés par M. Pasteur pour le cas de Meister, on voit que la virulence des injections vaccinales était plus grande à Paris : les moelles de 5 et 6 jours injectées sous la dure mère des lapins leur ont donné la rage en 14 et 15 jours.

Nous avons cru pouvoir expliquer la moindre virulence de la « matière vaccinale » à Odessa par la race des lapins et par la saison.

En effet, les lapins d'Odessa sont sensiblement plus petits que ceux de Paris, et leurs moelles plus minces se dessèchent plus vite.

D'un autre côté, les expériences faites à Odessa en automne et en hiver, ont montré que les moelles séchées deviennent plus virulentes pendant la saison froide. Ainsi les moelles séchées pendant 5 et 6 jours conservent leur virulence pour les lapins trépanés, et leur donnent la rage en 15 et 16 jours; les moelles de 4 jours conduisent à la rage avec l'incubation de 10 jours. Cette influence des saisons sur la « matière vaccinale », qui a été expérimentalement établie à Odessa, a été aussi constatée à Paris (*Communication de M. Roux*), et doit principalement être liée à la durée plus longue de la maladie rabique chez les lapins en été et à leurs moelles plus ramollies[2] et désorganisées, qui se dessèchent plus vite.

Tous ces faits ont servi[3] à éclairer les modifications qu'il fallait apporter à la vaccination antirabique.

1. Voir mon rapport au conseil municipal d'Odessa, septembre 1886.
2. Voir ce journal, page 176.
3. Dans mes communications à la Société médicale d'Odessa en septembre et octobre 1886, et dans le rapport déjà cité.

Celle-ci était faite pendant la période du 11/23 juin au 18/30 juillet par dix injections successives des moelles de 14 jours à 5 jours. La matière vaccinale employée était, comme on voit, très pauvre « en vaccin », si celui-ci est un virus vivant.

Le 19/31 juillet nous avons introduit, avec l'approbation de M. Pasteur, encore une inoculation, celle de la moelle de 4 jours. Cette nouvelle période durait encore le 15/27 août, quand, à la première nouvelle d'une mort par rage chez nos inoculés, et d'après le conseil de M. Pasteur, nous avons introduit pour tous les mordus la méthode dite intensive, qui se faisait généralement à Odessa comme l'indiquent les lignes suivantes, dont la première donne les jours de vaccination, la seconde l'âge des moelles :

$$\frac{1}{14\text{-}13},\ \frac{2}{12\text{-}11},\ \frac{3}{10\text{-}9},\ \frac{4}{8\text{-}7},\ \frac{5}{6\text{-}5},\ \frac{6}{4\text{-}3},\ \frac{7}{2\text{-}10},\ \frac{8}{8\text{-}6},\ \frac{9}{4},\ \frac{10}{2}$$

Cette dernière méthode, qui a donné, comme on va voir, des résultats excellents, a été conservée avec des changements minimes jusqu'à ce jour.

La comparaison des résultats donnés par ces trois méthodes est très précieuse, par ce qu'elle laisse juger de l'efficacité de la méthode et des causes de cette efficacité.

Les résultats ont été les suivants[1] :

Morsures ordinaires :

Première période. — 101 cas : 7 morts.

Deuxième période. — 35 cas : 1 mort.

Troisième période au 1/13 décembre. — 140 cas : pas de mort.

Morsures très graves (faites par des loups ou par des chiens au visage) :

10 traités par deux séries incomplètes, l'une de 14 à 5 jours et l'autre de 14 à 5 ou 4 ou 3 ou 2 jours : 2 morts.

39 traités par deux séries complètes (14 à 2 et à 1 jours) : 2 morts.

1. Je dois formellement déclarer ici que la technique de la méthode vaccinale, telle qu'elle a été créée par M. le Dr Roux, qui me l'a enseignée, et telle qu'elle a été décrite dans mon article de juin 1886, a été rigoureusement observée à Odessa. Aussi nous n'avons *jamais* eu un seul abcès par suite des inoculations.

Encouragé par les conclusions qui se laissent facilement tirer de ces statistiques, nous n'avons apporté qu'un seul changement dans la méthode appliquée après le 1/13 décembre : c'est l'augmentation considérable de la densité des émulsions vaccinales : elles se préparaient auparavant en prenant 1-2 cm. de moelle pour 10 cc. du liquide, et nous les avons progressivement doublées et triplées de teneur en « vaccin ». Depuis ce moment jusqu'à aujourd'hui, nous n'avons plus de morts[1] sur plus de 200 vaccinés. Il n'y a plus de morts, ni pour les morsures ordinaires, ni même pour les plus graves.

Ces résultats [2] nous paraissent démontrer de la façon la plus nette la proposition suivante :

« La mortalité décroît en rapport direct avec la quantité du *vaccin* injecté. »

II. — LE VACCIN EST UN VIRUS VIVANT.

La meilleure interprétation qu'on puisse donner des résultats précédents, est celle qui lie l'état réfractaire contre la rage à l'injection dans l'organisme vacciné d'une certaine quantité du vaccin vivant. Nous allons voir de suite, en effet, que la virulence des inoculations joue un rôle important dans la vaccination rabique.

Ainsi, les statistiques d'Odessa montrent non seulement la mortalité décroissante avec la quantité croissante de la matière virulente injectée (moelles de 4, 3, 2 jours), mais aussi que la grande mortalité de la première période tombe surtout sur les enfants (6 sur 7). Et ce sont précisément les enfants qui, ne recevant que des demi-doses des injections trop faibles, risquent le plus de manquer de la quantité nécessaire du virus-vaccin vivant.

Du reste, les expériences sur la vaccination des chiens, faites à l'Institut d'Odessa par MM. Bardach et Dorochewski, ont montré que les insuccès sont plus fréquents après la vaccination faite par les moelles de 14 à 5 jours, qu'ils diminuent en

1. Sauf une seule exception qui confirme nettement l'argumentation principale, puisque pour elle la méthode intensive n'était pas employée, vu les froids de l'hiver.

2. Voir page 239 la statistique complète jusqu'au 1|13 janvier 1887. Les résultats de l'année 1887 seront publiés en son temps par J. Bardach.

nombre, si on ajoute l'injection de la moelle de 4 jours, et qu'ils disparaissent avec des injections plus virulentes.

Mais la meilleure preuve de notre thèse est donnée par les résultats statistiques de Paris.

Si on distribue les morts par rage après le « traitement » à Paris dans leurs mois de vaccination respectifs, on aura les trois courbes suivantes qui indiquent la mortalité mensuelle absolue



Fig. 1. Courbes de la mortalité par rage pendant l'année 1886.

La ligne forte donne en unités les chiffres mensuels des morts.

La ligne fine, donne, en centièmes, la mortalité par rapport au nombre des vaccinés.

La ligne à traits donne la même mortalité, calculée en extrayant du nombre des vaccinés ceux pour lesquels la rage de l'animal mordeur pouvait être douteuse.

et les deux mortalités relatives au nombre total des vaccinés du mois donné, et au nombre des cas certifiés. (Tableaux A + B de la statistique publiée par l'Institut Pasteur.)

Ces courbes accusent une mortalité plus grande chez les vaccinés en été [1].

Un calcul facile révèle que la mortalité relative à Paris

1. Cette mortalité, plus grande parmi ceux qui ont été inoculés en été, tombe sur les mois d'automne, tandis que, en dehors des vaccinations, ce sont les mois de printemps et d'été qui comptent un peu plus de morts rabiques (Reder, Bollinger).

s'est accrue pour l'été dans la proportion de 0,40 % à 3, 47 % (par rapport à A + B).

D'un autre côté, nous avons expérimentalement démontré que la virulence des moelles desséchées s'affaiblit pendant la saison chaude (p. 228).

La seule conclusion est donc que les vaccinations restant les mêmes (moelles de 14 à 5 jours), c'est leur virulence qui a diminué en été, et que cette virulence diminuée a augmenté le nombre des insuccès.

Cette conclusion est renforcée par le fait que sur 21 personnes mortes sur les vaccinés en été, 14 étaient des enfants ou des garçons au-dessous de 20 ans. Et nous avons déjà expliqué pourquoi les effets d' une vaccination insuffisante se manifestent surtout sur les enfants.

Cette conclusion est aussi appuyée par ce fait, qu'avec l'introduction de la « méthode intensive » en automne, la mortalité a baissé, comme on le voit sur les courbes précitées.

Enfin, la même conclusion, c'est-à-dire la nécessité d'une certaine quantité de virus vivant pour l'établissement de l'état réfractaire, peut être tirée d'autres faits encore.

Ainsi, on peut expérimentalement donner l'immunité par des moelles peu virulentes (qui contiennent très peu du virus vivant), mais on doit alors les injecter en quantité énorme.

M. Bardach a vacciné 6 chiens par la moelle de 7 jours, donnée en plusieurs seringues pendant 3 jours. Cette moelle n'était pas virulente pour les lapins trépanés, ce qui prouve qu'elle était très pauvre en virus vivant[1]. Ainsi, 3 chiens sur 6 ont succombé à l'épreuve par trépanation; pour le 4e chien la mort ne fut que retardée, et les deux autres se sont montrés réfractaires (*Communication du docteur Bardach*).

D'un autre côté, ce ne sont pas les moelles très virulentes qui vaccinent. L'immunité donnée par l'injection des moelles fraîches reste toujours l'exception, tandis que la suite par la rage est la règle (Voir Pasteur, Lettre sur la rage).

Nous sommes ainsi conduits à conclure que, pour l'acquisition de l'immunité rabique, il faut nécessairement une certaine quantité de virus-vaccin vivant.

1. L'absence du virus vivant n'est pas prouvée, parce que par trépanation on ne met sous la dure-mère que quelques gouttes de la matière vaccinale.

En d'autres termes, la matière vaccinale de la rage n'est pas une substance chimique, mais un virus atténué comme dans toutes les autres vaccinations connues (variole-vaccine, charbon, rouget, choléra des poules, etc.).

III. — L'IMMUNITÉ DOIT ÊTRE ACQUISE AVANT L'ACCUMULATION DU VIRUS RABIQUE DANS LES CENTRES NERVEUX.

Nous avons analysé les conditions nécessaires à l'acquisition de l'immunité rabique, conditions qui sont facilement réalisables dans la pratique.

Mais, dans l'infection qui précède chez les mordus cette acquisition de l'immunité, se trouve un autre facteur qui laisse prévoir les insuccès même pour la vaccination efficace [1].

Si on étudie, notamment, les cas de mort qui se sont produits pendant les périodes où la méthode s'est montrée efficace à Paris, c'est-à-dire d'octobre 1885 à mai 1886, et de janvier à mai 1887 [2], on voit qu'ils se distribuent tous dans les deux semaines qui suivent les vaccinations :

Noms.	Fin du traitement.	Rage.	Différence.
Pelletier	16 novembre	27 novembre	11 jours.
Lagut	2 juin	13 juin	11 jours
Ivanowa	15 avril	20 avril	5 jours.
Gagu	4 juin	4 juin	0
Sintès	13 février	24 février	11 jours.
Ballateros	12 mars	24 mars	12 jours.
Gachet	20 avril	24 avril	4 jours.

1. La théorie suivante était exposée dans ma communication du 7/19 juin 1886.

2. Nous excluons la période intermédiaire, parce qu'en été la méthode était devenue moins efficace, et pendant les derniers quatre mois de 1886, elle était peut-être dangereuse (Voir la lettre de M. Grancher, à la séance du 11 janvier 1887 de l'Académie de médecine). Notons en passant que la méthode intensive d'Odessa n'est pas dangereuse puisqu'elle fait tomber la mortalité à zéro.

Parmi tous les traités par les inoculations virulentes (V. page 229), il n'y a eu que deux morts : un garçon et une femme, tous les deux avec des morsures multiples à la tête :

Pantchenko (30 ans), mordue au visage par un chat, est venue se faire traiter 14 jours après les morsures. Elle a reçu trois séries des moelles de 14 à 2 jours. Elle est morte de la rage commune (sans paralysie), 30 jours plus tard.

Bortschan (6 ans) mordu en divers endroits de la tête, du visage, des mains (25 morsures sur les parties nues), a reçu peu de jours après l'accident le traitement d'emblée de 10 à 1 jours répété trois fois. Pourtant, il est mort de la rage

Il est important de noter que tous ceux qui ont dépassé cet intervalle de 15 jours restent vivants [1].

L'histoire des morsures des loups donne les mêmes chiffres.

Noms.	Date de la fin du traitement.	Date de la rage.	Différence.
Kojeouroff	Mort pendant le traitement		0
Fenoghenoff	24 mars	3 avril	12 jours.
Golovinsky	24 mars	6 avril	12 jours.
Pouzanova	10 avril	24 avril	14 jours.
Borowkoff	12 avril	19 avril	7 jours.
Schelekowa	12 avril	24 avril	12 jours.
Pavloff	12 avril	26 avril	14 jours.
Caballero Sanz	Mort pendant le traitement.		0

Tous ceux aussi qui ne sont pas morts dans cet intervalle de quinze jours sont encore vivants. Cette distribution des insuccès après la méthode efficace est très naturelle.

Les injections préservatrices, et c'est un nouvel argument contre l'existence d'un vaccin chimique, n'ont aucune influence sur la rage déclarée. C'est un fait incontestable qui résulte des nombreuses tentatives infructueuses de sauver les rabiques au moyen des inoculations.

Mais, d'après la pathogénie que je crois avoir éclairée dans les deux articles déjà publiés [2], l'explosion aiguë de la rage est précédée par un développement silencieux du virus dans le système nerveux, et cette « incubation nerveuse latente » ne se distingue de l'hydrophobie déclarée que par la régularisation des désordres de la circulation. Il s'ensuit que si les inoculations n'influencent aucunement les symptômes aigus une fois parus, elles doivent aussi être peu efficaces vers la fin de l'incubation. Autrement dit, la vaccination antirabique doit être d'autant plus impuissante qu'elle est entreprise plus près de l'apparition des symptômes aigus.

Ainsi, sur vingt-deux personnes, mordues très gravement par des loups et traitées par la méthode intensive à Odessa, cinq sont mortes pendant le traitement et pas une seule après.

commune, inoculée par le chien, puisque la maladie a débuté par des symptômes sensitifs et trophiques partant de la profonde blessure au nez. En parfait accord avec nos résultats statistiques, les expériences de M. Bardach (V. Vratch, fév. 1887) prouvent que la méthode suivie à Odessa est inoffensive.

1. Sauf Videau, qui n'a été vacciné que par la série de 14 à 6 jours.

2. Ce journal, nos 2 et 4.

Cette règle que nous venons d'établir n'est pourtant pas absolue, puisque la méthode Pasteur (Voir les expériences de MM. Pasteur et Bardach dans ce journal, p. 12 et 86) peut retarder la fin de l'incubation nerveuse latente. Les chiens partiellement vaccinés ne meurent de rage, inoculée par trépanation, qu'après un retard considérable. C'est-à-dire, l'incubation nerveuse latente devient chez eux plus longue que d'habitude. Cette rage retardée se retrouve chez les vaccinés comme dans les cas de Bortchan et Pantchenko, dans le cas de Videau (incubation de 208 jours) et de Volodine[1].

De même que chez les chiens inoculés par trépanation, il devient très difficile de prévenir la rage, quand le virus rabique a envahi les centres nerveux, de même on n'a que peu d'espoir de sauver les personnes qui se trouvent dans les deux dernières semaines de l'incubation. Ceci nous donne des indications pour juger de l'efficacité de la méthode. Elle doit aboutir à n'avoir des morts que dans les deux semaines qui suivent les vaccinations; et avec un retard plus considérable seulement dans les cas extrêmement graves. Si les morts par rage s'échelonnent, au contraire, dans des délais variables après la vaccination, comme pendant l'été à Paris et à Odessa, cela prouve que les vaccinations ont été insuffisantes.

On peut même calculer en nombres approximatifs les limites imposées à la méthode. D'après la statistique de Bauer[2], dans 8 pour 100 des cas, la mort arrive dans les 20 premiers jours après la morsure. Par conséquent, plus des neuf dixièmes des morts peuvent être prévenues par la vaccination, si elle est commencée immédiatement après la morsure[3].

IV. — MÉCANISME DE L'IMMUNITÉ ACQUISE.

Les vaccinations antirabiques présentent, comme on voit, quelques particularités qui les distinguent des autres vaccinations connues.

Ainsi, nous avons établi que dans la rage la quantité du

1. Mordu par un loup et mort 120 jours après.
2. Ueber die Incubations Dauer der Wuthkrankheit bei Menschen. München 1886.
3. Un nouveau cas confirme ce que nous disons ici; c'est celui d'un homme mordu à la tête, qui vient de succomber à Odessa, dans la semaine qui a suivi le traitement, après une incubation de 19 jours.

vaccin joue un rôle important, tandis que pour les autres vaccinations cette quantité n'a qu'une importance secondaire [1].

Cette importance de la quantité du vaccin est la conséquence d'un autre phénomène particulier :

Il n'existe pas dans la rage de maladie vaccinale légère.

14 personnes saines et non mordues qui se sont vaccinées par la méthode intensive à l'Institut d'Odessa dans le but d'étudier l'influence des inoculations sur l'organisme, n'ont éprouvé aucuns troubles généraux. Tous les symptômes de l'acquisition de l'immunité se bornaient à une irritation légère aux endroits des piqûres, et à une tuméfaction des ganglions de l'aisselle. Et cette réaction locale ne reparaît plus, si on répète après un temps assez long la deuxième vaccination de la même personne.

Ces expériences, faites sur eux-mêmes par les personnes faisant partie de l'Institut Bactériologique d'Odessa, expliquent les différences que nous venons d'indiquer.

Tandis que les autres vaccins (vaccin jennérien, charbon, etc.) se multiplient dans l'organisme vacciné et y produisent une maladie légère, le vaccin rabique semble ne pas parvenir jusqu'aux centres nerveux, son milieu de culture, ne se reproduit pas, et périt dans le système lymphatique où il est injecté, sans provoquer aucuns troubles. Et tandis que pour les autres vaccins, la quantité de virus inoculé est à peu près indifférente, puisqu'ils se multiplient jusqu'à une certaine limite dans le corps, pour le vaccin rabique la question de la quantité devient prédominante.

Quel est, maintenant, le mécanisme de l'immunité acquise? Comment le vaccin, détruit dans un endroit du corps, détermine-t-il l'état réfractaire, par suite duquel le microbe rabique pullulant dans un autre endroit ou venant d'entrer avec la morsure, s'arrête dans son développement et disparaît?

Nous avons vu que l'influence des vaccinations n'est nullement immédiate ; que la rage confirmée n'est pas modifiable par elles ; que la rage, prête à éclater, n'est pas prévenue par elles.

Cette absence d'influence immédiate des inoculations soit sur

1. Voir, par exemple, les expériences de M. Cienkowsky sur le charbon (Recueil du Zemstvo de Cherson, 1886.)

l'organisme, soit sur la rage, ainsi que l'importance de la quantité absolue[1] de vaccin inoculé prouvent bien que la substance hypothétique dissoute ne joue aucun rôle dans l'immunité.

On ne saurait non plus attribuer l'état réfractaire aux modifications apportées par les inoculations dans les centres nerveux, modifications qui les rendraient impropres à la culture du virus rabique. Cette hypothèse ne paraît pas soutenable, parce que, chez les vaccinés, la rage, une fois déclarée, suit la même marche rapide qu'en dehors des inoculations : le développement du microbe rabique dans le système nerveux n'est donc aucunement modifié par la vaccination préalable[2].

Nous avons d'autres motifs encore pour penser que la modification vaccinale est produite dans le système lymphatique plutôt que dans le système nerveux. Les expériences de M. Pasteur ont montré, et nous pouvons confirmer ces résultats par nos propres recherches, que l'organisme vacciné supporte impunément l'injection de quantités énormes du virus rabique sous la peau, tandis que l'introduction du même virus dans le système nerveux oppose de grandes difficultés aux tentatives de vaccination. Aussi, M. Pasteur paraît admettre (voir la lettre à M. Duclaux) que les chiens peuvent présenter des états réfractaires partiels, qui les feraient succomber à la trépanation, tout en leur permettant de résister à la morsure.

L'ensemble des faits précédents nous conduit à conclure que, grâce aux inoculations vaccinales, des modifications se produisent dans le système lymphatique de l'organisme vacciné, que ces modifications conduisent à la destruction du virus rabique ou en diminuent la quantité (dans les cas de la rage retardée). Cette conclusion est entièrement conforme à la théorie générale de l'immunité de M. Metschnikoff. Cette théorie explique l'état réfractaire par l'activité des cellules amiboïdes (phagocytes) qui absorbent et digèrent les microbes. Toute vaccination préventive ne consiste, d'après cette théorie, que dans « l'adaptation pro-

1. Je parle de quantité absolue en me basant sur ce que j'ai dit au sujet de la mortalité des enfants, qui reçoivent, eu égard à leur poids, la même quantité démulsion que les adultes.

2. Que l'apparition de la rage puisse être retardée par les vaccinations, cela prouve seulement que celles-ci ont apporté un obstacle *temporaire* à la culture du virus, en diminuant par exemple la quantité de celui-ci.

gressive des cellules mésodermiques, qui acquièrent ainsi peu à peu la propriété de réduire des parasites sur lesquels elles n'avaient d'abord aucune prise[1] ».

Comme le mécanisme de cette adaptation progressive semble avoir été peu éclairé jusqu'ici[2], je me permettrai de suggérer quelques idées sur cette question. La théorie des phagocytes s'appuie entre autres sur ce fait d'observation que toutes les cellules amiboïdes n'ont pas la même faculté d'absorption et de digestion vis-à-vis des divers microbes.

Si l'on introduit, par exemple, le virus charbonneux sous la peau d'un lapin, on trouvera, comme M. Metschikoff, que quelques rares leucocytes ont absorbé quelques bactéridies, mais la majorité de celles-ci reste libre.

Si on agit de la même manière avec un vaccin charbonneux ou avec le virus charbonneux virulent, mais sur un lapin rendu réfractaire au charbon, on ne trouvera au contraire qu'exceptionnellement les bactéridies en dehors des cellules. Ainsi, la théorie phagocytologique de l'immunité revient à affirmer que le nombre des cellules qui peuvent digérer un microbe donné est augmenté par suite des vaccinations. Si l'on suppose, ce qui est d'ailleurs naturel, que les cellules bien nourries se multiplient plus vite, on comprendra bien que les cellules, aptes à digérer le microbe donné, deviendront plus nombreuses, si on les nourrit avec une certaine quantité des vaccins-virus affaiblis, ne se développant pas assez vite pour pouvoir donner la mort.

Nous pouvons donc conclure en définitive que l'immunité acquise contre la rage, telle quelle a été interprétée dans cet article, concorde dans tous les détails connus avec les principes de la théorie biologique et seulement avec elle.

Ainsi, la grande découverte de la vaccination rabique, faite après l'infection, peut servir, comme toutes les grandes découvertes, à soulever devant la science des problèmes nouveaux et féconds : celui par exemple de la guérison des maladies infectieuses par une action convenable sur les cellules adversaires des microbes.

1. Metschnikoff. — Les maladies parasitaires et les actions intracellulaires. *Revue scientifique*, 29 mai 1886.

2. Dubreuilh, *Sur l'immunité*, thèse d'agrégation, 1886, p 199.

INSTITUT D'ODESSA

STATISTIQUE DES VACCINATIONS PRÉVENTIVES DE LA RAGE
DU 11/23 JUIN 1886 AU 1er/13 JANVIER 1887.

MODES DE VACCINATION.		GRAVITÉ DES MORSURES.															Total.	Morts.
		LÉGÈRES.					MOYENNES.					GRAVES.						
Nombre des séries.	Age des moelles.	I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V		
I	14 à 5 j.	2	0	16 [1]	22 [2]	8	12 [3]	0	13	17 [4]	3	1	0	3 [5]	0	1 [6]	93	7
1	14—4	1	0	5	4	4	3	0	1	8 [7]	2	0	0	0	0	0	28	1
1	14—2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
2	14—5 14—5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	3	0
2	14—4 14—4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
2	14—5 14—2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1 [8]	0	2	1
2	14—4 14—2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
2	14—2 14—2	2	0	14	9	4	4	0	11	9	1	0	1	6	3	1	65	0
3	14—2 10—2 8—2	1	1	6	19	8	5	0	8	22	2	0	1	7	10 [9]	0	90	1
4	14—2 10—2 8—2 8—2	0	0	4	0	1	0	0	3	1	0	0	2	1	6 [10]	0	18	1
5	14—2 14—1	1	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	1	2	3	0	15	0
6	14—2 14—1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2	0

1. Novogiloff. — 2, Voropaeva. — 3 Kousnizoff, — 4 Miroschnistschenko et Thijnenko. — 5. Ilinski. — 6. Pan ff. — 7. Bretschka. — 8. Potapkine. — 9. Pantschenko. — 10. Bortchan.

La première colonne du tableau indique le nombre de séries des vaccinations consécutives auxquelles on a soumis les opérés, et les âges des moelles employées dans chacune de ces séries.

Nous appelons *morsures légères* celles qui ont été faites au travers des vêtements déchirés et aux extrémités inférieures; *moyennes,* les morsures superficielles sur les parties découvertes (mains, visage, tête); *graves,* les morsures nombreuses sur ces parties découvertes.

Les chiffres romains en tête du tableau indiquent les catégories que nous avons cru pouvoir faire pour chacune de ces espèces de morsures, en tenant compte des moyens que nous avons eus d'établir le diagnostic de la rage chez les animaux mordeurs.

Le I correspond à l'épreuve expérimentale, l'infection des lapins par trépanation; il comprend 38 cas.

Le II correspond à la mort par la rage des personnes ou des animaux mordus par le même animal que les personnes traitées; il comprend 12 cas.

Le III correspond aux cas pour lesquels il y a eu certificat du médecin ou autopsie de l'animal mordeur; il comprend 103 cas.

Le IV correspond aux cas pour lesquels il y a eu la symptomatologie clinique de la rage chez l'animal mordeur; il comprend 142 cas.

Le V correspond aux cas pour lesquels la rage est restée douteuse et que l'absence de tout document a empêché de ranger dans les cas précédents; il comprend 37 cas.

On comprend que cette classification est artificielle en ce qu'elle reflète l'insuffisance de nos moyens de diagnostic.

En outre des cas relatés dans ce tableau, ont été vaccinées :

1° 5 personnes qui craignaient de s'être contaminées en soignant des hydrophobes;

2° 14 personnes non mordues, travaillant au laboratoire, et qui se sont soumises aux inoculations préventives, par séries répétées, allant jusqu'à la la moelle de deux jours.

3° 30 personnes mordues par des loups sur lesquelles une est morte après le traitement et sept dans le cours du traitement.

STATISTIQUE

DU TRAITEMENT ANTIRABIQUE A VARSOVIE,

PAR M. LE D[r] ODO BUJWID.

Nous avons jusqu'ici traité à Varsovie, par la méthode Pasteur, 193 personnes mordues par des animaux enragés ou suspects de rage. Toutes avaient été mordues par des chiens, sauf 3 qui l'avaient été par des chevaux et 10 par des chats.

Le tableau suivant, composé suivant le type adopté pour l'Institut Pasteur, donne la distribution des mordus dans les catégories A, B et C des tableaux déjà publiés p. 96, 144 et 208, et sur la signification desquelles nous croyons inutile de revenir. Notre statistique ne comprend que les 100 mordus traités à la fin de 1886 et pour lesquels les délais sont suffisants. Les nouveaux traités sont, du reste, en bonne santé, comme les anciens, sauf un cas sur lequel nous reviendrons tout à l'heure.

	A			B			C		
Morsures à la tête et à la figure — simples	»	»	»	»	**1**	**2**	»	»	»
Morsures à la tête et à la figure — multiples	»	»	»	»	**1**		»	**2**	**2**
Cautérisations efficaces	»	»	»	»	»	»	»	»	»
— *inefficaces*	»	»	»	1	»	»	»	»	»
Pas de cautérisations	»	»	»	1	»	»	2	»	»
Morsures aux mains — simples	»	**6**	**22**	»	**17**	**27**	»	**5**	**18**
Morsures aux mains — multiples	»	**16**		»	**10**		»	**13**	
Cautérisations efficaces	»	»	»	1	»	»	»	»	»
— *inefficaces*	6	»	»	19	»	»	8	»	»
Pas de cautérisations	16	»	»	7	»	»	10	»	»
Morsures aux membres et au tronc — simples	»	**1**	**2**	»	**8**	**17**	»	**6**	**10**
Morsures aux membres et au tronc — multiples	»	**1**		»	**9**		»	**4**	
Cautérisations efficaces	1	»	»	2	»	»	2	»	»
— *inefficaces*	»	»	»	9	»	»	2	»	»
Pas de cautérisations	1	»	»	6	»	»	6	»	»
Habits déchirés	2	»	»	15	»	»	12	»	»
Morsures à nu	22	»	»	31	»	»	18	»	»
Totaux			**21**			**46**			**30**
TOTAL GÉNÉRAL					**100**				

Le cas de mort dont j'ai parlé est celui d'un enfant de 11 ans, mort le 23 novembre 1886, dans des conditions que définit assez bien la lettre suivante que m'a adressée l'oncle de l'enfant, à la date du 4 février 1887, et qui a été publiée dans le nº 9 de *Gazeta Lekarska*, journal médical de Varsovie.

« Le 2 août 1886, mon neveu Arthur Stoboy, enfant de 11 ans, fut mordu à la main droite par un chien inconnu et qu'on n'a pu retrouver. Deux heures après, les deux morsures ont été cautérisées à l'acide nitrique par un médecin. Neuf jours après, l'enfant, conduit à Varsovie, y subit le traitement antirabique qui est terminé le 21 août. Il revient alors à Lublin, au gymnase. Le 20 novembre, il se plaint, au bras de la main mordue, d'une douleur qui cède à l'application d'un onguent. Le 22, apparaissent la fièvre (39C.) la céphalalgie, un peu d'inquiétude. L'état ne présente rien d'alarmant; cependant, le 23 novembre, l'enfant meurt subitement en causant. *Signé :* Arthur Stoboy. »

Le médecin qui soigna l'enfant après son retour à Lublin (Dr Sachs) ne m'a pas donné d'autres détails.

L'inoculation du bulbe n'a pu être faite, et en présence du tableau clinique de la maladie, on aurait le droit de n'y pas voir la rage, d'autant plus que la mère de l'enfant était aussi morte, subitement, quatre mois auparavant. (D'après M. le Dr Winawer.)

Sauf cet insuccès, si c'en est un, tous les autres traités sont en bonne santé, et pourtant quelques-uns avaient reçu de très graves et multiples morsures aux membres et même au visage.

Depuis six mois, j'ai un peu modifié le traitement ordinaire. Les quatre premiers jours, j'inocule des moelles de 12, 10, 8 et 6 jours; puis, du 5e au 10e jour, je reprends par des moelles de 12, 10, 9, 8, 7, et 6 jours. Dans les cas graves, au lieu de ces deux séries, j'en fais trois dans le même temps, en faisant deux inoculations par jour.

En huit mois, j'ai observé à Varsovie 3 cas de rage humaine, que je vais résumer brièvement en insistant surtout sur le second où la paralysie a été primitive.

I. Rudy, Henri, 4 ans. Mordu à l'avant-bras et au bras droit dans les premiers jours de mai 1886, cautérisé très profondément au thermocautère, 2 heures après, par le Dr Sawicki.

L'enfant se montre triste et dormeur le 26 décembre, a des spasmes pharyngiens le 27. — Le 28, accès furieux avec halluci-

nations. L'enfant veut marcher, et ne peut se tenir debout. Incoordination des mouvements (D[rs] Benni et Sawicki).

Le 29 et le 30, mêmes accès furieux et délire. — Je vois le malade le 31. — Prostration, terreurs qu'on calme en lui parlant. Respiration convulsive et cris quand on lui touche le front avec le doigt. Hydrophobie. T = 39°. Pouls faible à 120. Au bout de quelques heures, paralysie. La sensibilité de la peau est conservée. Il meurt le 1[er] janvier. Trois lapins, inoculés par trépanation avec sa moelle épinière, succombent à la rage après 16 jours.

II. Bendit Fuchs, 26 ans. Mordu par un chien inconnu, le 23 décembre 1886, au pouce et à l'annulaire de la main gauche, cautérisé 10 minutes après à l'acide nitrique par le D[r] Jendrzejewicz, à Plonsk.

Le 21 janvier, douleur au doigt mordu, qui se répand de là sur la main, et peu à peu sur l'avant-bras. Le lendemain, spasmes pharyngiens en essayant de boire un verre d'eau-de-vie. Je le vois le 25 à son arrivée dans la salle des mordus de l'hôpital de Wola (Varsovie). L'avant-bras et le bras sont paralysés. Le malade marche, fait de longs soupirs en parlant, mais ne peut boire... Mal à la tête, tristesse. Il dit avoir eu de l'érection pendant plusieurs jours.

26 janvier. Infusion de séné introduite par une sonde; deux selles, se sent un peu mieux. Douleurs dans les muscles dorsaux. A toujours des convulsions respiratoires à l'approche d'un liquide ou quand on lui touche le front. Reçoit 1 litre de lait par la sonde. Le soir, le mal à la tête recommence. 200[cc] d'urine acide et albumineuse sans cylindres rénaux. T = 38°. Pouls 90.

27 janvier. Inquiétude et promenades nocturnes. Paralysie du côté gauche. La pupille gauche est beaucoup plus large que la droite. Vers le soir, le malade ne peut se tenir debout. T = 39°,5. Pouls, 100. Délire professionnel.

28 janvier. Paralysie de tout le corps. Balbutie sans cesse et d'une façon inintelligible. Respiration superficielle et parfois convulsive. Il meurt le 29.

A l'autopsie, faite par le D[r] Przewoski, on trouve une hypérémie très accentuée du cerveau et de la moelle épinière, quelques imbibitions sanguinolentes du côté gauche du cerveau et de la moelle épinière, et une hypérémie rénale très étendue.

III. Apanowicz, Lydie, 7 ans. Mordue le 27 février par un chien qui n'avait aucun symptôme rabique, mangeait, buvait, et n'a été abattu que 3 jours après, après avoir mordu un autre chien. Petite morsure au sourcil, si inoffensive en apparence que le médecin, après l'avoir cautérisée à l'acide phénique, croit devoir s'en tenir à cette mesure de précaution.

Le 8 avril, l'enfant devient triste et somnolente, et a mal au sourcil. Le 9 et jours suivants, insomnies. Elle ne peut plus manger mais peut encore boire. Le 10, tremblements, aérophobie.

Le 11 avril, elle arrive à l'hôpital de Wola, après s'être lavée à l'eau fraîche et avoir bu : convulsions respiratoires, face hippocratique. Inquiétude, insomnies ; elle crie quand on s'approche, se calme quand on lui parle, grimace au lieu de sourire, T = 39° 7. Pouls 160. Le soir, elle est un peu plus tranquille, mais paralysée de tout le corps, pouls 200. Elle meurt le 12 au matin.

On voit que dans les cas I et III on a le tableau de la rage à la fois furieuse et paralytique. La paralysie vient peu à peu, et commence le 2e ou 3e jour de la maladie. Dans le cas II, la paralysie vient au commencement de la maladie et en est le symptôme dominant.

Ces observations sont en harmonie avec celles qui ont déjà été publiées par M. le Dr Gamaleïa. La marche des expériences dans mon laboratoire est aussi d'accord dans ses traits généraux avec celle du laboratoire de M. Pasteur. Les seules particularités qui me semblent digne d'être signalées sont les suivantes :

J'ai essayé sur des animaux l'effet des inoculations préventives. J'ai fait subir le traitement simple à un dogue, mordu sur le dos par un chien enragé qui en a mordu plusieurs autres le même jour. Tous ces derniers sont morts. Le dogue que j'ai traité est en bonne santé.

Le 28 février, avec la moelle d'un chien suspect, j'en ai inoculé deux autres sous la peau et un troisième par trépanation. Puis, le lendemain, j'ai fait subir à ces 3 chiens le traitement intensif (3 inoculations par jour, moelles de 12-2 jours). Le chien trépané succombe à la rage furieuse le 17 mars. L'un des chiens inoculés sous la peau meurt le 31 de dyspepsie, et l'inoculation de son bulbe par trépanation à un lapin reste stérile. Le second chien est encore en bonne santé.

Avec les lapins, l'inoculation du virus de la rage des rues m'a

donné jusqu'au 12e passage une durée d'évolution qui n'a jamais été au-dessous de 14 à 15 jours. Le virus fixe donne, chez nous, la mort au bout de 9 a 10 jours. Les premiers symptômes apparaissent le 6e ou 7e jour. Le lapin meurt un peu plus tard si la quantité de virus inoculé est faible ; par exemple, quand le liquide injecté sous la dure-mère ressort en grande partie, ou bien encore quand la moelle n'est pas tout à fait fraîche, surtout si la température dépasse 18°.

J'ai fait avec ces lapins, comme avec les chiens, des essais de vaccination. 5 lapins traités [1] par la méthode intensive, qui ont reçu trois inoculations par jour, et ont reçu trois fois la moelle d'un jour ont, non seulement survécu, mais trois d'entre eux ont résisté à l'inoculation sous-cutanée de la moelle d'un chien enragé, inoculation faite avant la vaccination. Deux autres ont supporté l'inoculation par trépanation faite après la vaccination. Tout ces lapins vivent encore après 6 mois. Les lapins de contrôle sont morts de rage.

Douze autres lapins inoculés par trépanation avec la moelle d'un chien enragé, et soumis ensuite à la même méthode de vaccination intensive, ont tous succombé à la rage canine.

J'ajouterai un dernier fait qui est à rapprocher de ceux qui sont relatés dans ce journal p. 165 et suivantes.

Un lapin et un rat ont succombé à la rage, un mois après avoir mangé, pendant 3 jours, chacun un cerveau de lapin enragé. On donnait au lapin ce cerveau délayé dans de l'eau. Des lapins, inoculés par trépanation avec la moelle de ces deux animaux, ont succombé à la rage le 10e jour. La virulence n'avait donc pas subi de variation dans ce mode d'inoculation.

1. 3 inoculations par jour avec les moelles de 12 à 1 jour, trois séries.

REVUES ET ANALYSES

LES MICROBES DU SOL.

Revue critique.

P. MIQUEL. *Ann. de l'observatoire de Montsouris*, 1879 et suiv. KOCH. *Mittheil.* T. I. p. 35. — BEUMER. Sur la bactériologie du sol, *Deustch. med. Wochenschr.* n° 27, 1886. — ADAMETZ. Recherches sur les champignons inférieurs de la terre végétale, *Centralbl. f. Bactériol*, N° 1, 1887. — L. PAGLIANI, MAGGIORA, FRATTINI. Contributions à l'étude des microbes du sol. *Giorn. d. S. I. d'igiene* 1887. MAGGIORA. Recherches quantitatives sur les microbes du sol et leurs rapports avec le degré de souillure. *Giorn.* d. *R. Acad. di. Medicina.* 1887, n° 3.

Voici un sujet qui a été très étudié sans qu'on y soit très avancé encore. C'est qu'il est très complexe ; c'est aussi, car il ne faut pas mettre le sujet seul en cause, c'est aussi que les savants qui s'en sont occupés paraissent avoir abdiqué toute idée générale dès le début de leurs recherches, n'ont pas cherché à se rendre compte du mécanisme complexe des actions que les microbes exercent dans le sol, et se sont ainsi privés d'un fil conducteur qui aurait pu leur servir soit à modifier leurs méthodes, soit à mieux interpréter leurs résultats. Mes études de ces dernières années m'ayant conduit à me faire une opinion personnelle sur les phénomènes qui se passent dans la terre arabe, je crois pouvoir la faire servir de thème pour une revue critique des travaux récents sur les microbes du sol.

L'agent constructeur des tissus végétaux est la lumière. Pour la chercher, les plantes vertes sortent du sol et la poursuivent plus ou moins haut dans l'air. La matière organique qu'elles fabriquent ainsi est parfois destinée à périr sur place, parfois à nourrir un animal, mais toujours, après une période plus ou moins longue de vie hors du sol, elle revient à la terre. C'est là qu'elle se dissocie et se disloque, sous l'action des microbes, en éléments plus simples, propres à rentrer dans la construction de nouveaux tissus vivants. On peut donc dire que l'air est le laboratoire de construction, le sol le laboratoire de destruction de la matière organique vivante.

La distinction que nous faisons n'est pas absolue. Il y a dans le sol des travaux d'édification de cellules, ne fût-ce que celles des microbes qui opèrent la destruction des autres. Il y a dans l'air un travail incessant de destruction qui s'exerce, sous l'influence combinée de l'oxygène et de la lumière, sur les matériaux vivants ou inanimés enlevés du sol sous forme de vapeurs

ou de poussières, ou répandus à sa surface. Mais en laissant pour le moment de côté ces actions non pas secondaires, mais latérales, nous pouvons accepter la distinction établie plus haut.

Cela fait, nous arrivons à cette conséquence qu'il doit y avoir, constamment en action dans le sol, des microbes assez nombreux pour suffire au travail de destruction qui leur incombe, et assez variés pour détruire cette immense variété de substances que la création végétale produit incessamment. Nous pouvons même faire un pas de plus. Comme la matière organique solide, déposée dans le sol, y reste à peu près stationnaire, que même celle qui est sous forme soluble se fixe en vertu de phénomènes d'adhésion sur les premières couches qu'elle traverse, nous pourrons conclure que cette matière organique devra être détruite *in situ*, et que dans un sol normal et fonctionnant bien, partout où la nature ou l'homme ne provoquent pas une accumulation exagérée de matière organique ou un ralentissement anormal dans les causes de destruction, le nombre des microbes devra en quelque sorte être proportionné à la quantité de matière organique. Ceci revient à dire qu'un sol normal est *saturé* de microbes, contrairement à ce qui arrive pour l'air et l'eau, c'est-à-dire qu'il contient tout ce qu'il en *peut* contenir.

Nous pouvons tout de suite tirer de ces notions une conclusion relative à la distribution des microbes suivant la profondeur. C'est à la surface que la matière organique est la plus abondante. A mesure qu'on s'enfonce, on rencontre des couches dans lesquelles nulle racine de végétal n'a jamais pénétré, et que les eaux impures de la surface n'ont jamais abordées qu'après une filtration poreuse qui les débarrasse de plus en plus de leurs éléments organiques. Les matériaux microscopiques qu'elles pourraient emporter en suspension, par exemple les cellules ou spores de microbes[1], sont retenues de leur côté par des phénomènes d'affinité capillaire, de sorte que dans un sol compact et à une certaine profondeur, s'il y a encore des traces de matière organique ancienne ou provenant d'un travail lent de diffusion liquide ou gazeuse, il n'y a plus de microbes. C'est un point qu'ont pour la première fois mis en lumière MM. Pasteur et Joubert, qui, depuis, a été plusieurs fois vérifié et a pour conséquence naturelle ce fait, si important à tous les points de vue, de la pureté des sources profondes.

A la surface même et dans la couche plus ou moins épaisse qu'ils habitent, les microbes ne sont pas distribués uniformément et au hasard. Comme leur rôle est de transformer la matière organique complexe en éléments plus simples, parmi lesquels existe toujours l'acide carbonique, ils vont saturer de ce gaz les couches du sol. Au voisinage de la surface, il y aura purification par diffusion de l'atmosphère intérieure du sol, mais la diffusion deviendra d'autant plus difficile qu'on s'enfoncera plus et qu'on aura affaire à un sol plus compact, de sorte que l'acide carbonique, dans l'air du sol, augmentera sur une certaine profondeur et avec une rapidité qui dépendra du degré de compacité et aussi, il est facile de le comprendre, de la quantité de matière organique.

1. Voir ces *Annales*, p. 134.

Cette augmentation croissante de l'acide carbonique avec la profondeur a pour effet, à son tour, de donner le pas, dans les couches profondes, aux êtres anaérobies, capables de produire des fermentations, et de laisser dominer à la surface les êtres surtout aérobies, agents de combustion directe au moyen de l'oxygène de l'air. Et ici nous rencontrons précisément une des causes d'erreur de la recherche des microbes dans le sol, que n'ont évitée presque aucun des travaux publiés sur la matière.

Pour dénombrer les microbes présents dans un certain poids de terre, on se sert, en effet, depuis M. Koch, de la méthode des ensemencements sur gélatine. Après avoir dilué un certain poids de terre dans un volume assez grand d'eau ou de milieu nutritif, on ensemence une goutte de la dilution dans de la gélatine qu'on étend sur une plaque de verre, ou qu'on applique autour d'un tube cylindrique suivant la méthode d'Esmarch, pour y compter le nombre des colonies. Mais ce mode de culture se fait à l'air, et seuls les êtres aérobies se développent. Aussi a-t-on, presque toujours trouvé (Koch, Miquel, Beumer, Adametz, Pagliani, etc.) que le nombre des microbes, déterminé par cette méthode, allait en décroissant rapidement avec la profondeur. C'est le nombre des microbes aérobies qu'il aurait fallu dire, mais l'expérience n'indique rien au sujet des microbes nécessairement ou facultativement anaérobies. Sans doute, comme nous l'avons vu, la décroissance avec la profondeur est une règle générale, mais la loi de la décroissance avec la profondeur ne peut être tirée d'aucun des travaux publiés jusqu'ici.

Bornons-nous donc aux êtres aérobies, puisque ce sont à peu près les seuls qu'atteigne le procédé opératoire, et demandons-nous si au moins ce procédé nous donnera des chiffres proportionnels au nombre des microbes réellement présents dans le volume de terre étudié. Jusqu'ici, quelques savants ont implicitement admis qu'il en était ainsi; d'autres ont cherché à le démontrer. Nous allons voir combien on est loin de compte en faisant entrer en jeu les questions de nature des microbes.

Cette nature est liée à la nature des substances qu'ils doivent transformer et qu'on peut ranger sous trois chefs principaux : substances hydrocarbonées, substances azotées, substances grasses. Il est très peu de microbes qui agissent simultanément sur ces trois classes de matériaux; je parle dans la pratique, car en théorie, on peut avec des précautions faire vivre de la levure dans un liquide non sucré, ou des microbes du fromage dans un liquide ne renfermant pas du tout de matières albuminoïde. Mais dans la nature, chaque espèce de matériaux a ses ferments propres au sujet desquels il n'est pas inutile de dire brièvement ce que nous savons.

Dans la classe des substances hydrocarbonées, le sucre est très facile à détruire et disparaît presque toujours le premier, soit qu'il subisse une combustion complète, soit qu'il passe par les états intermédiaires d'alcool ou d'acides gras volatils, qui dans le sol se combinent avec des bases et n'en deviennent que plus faciles à détruire. Même les formiates dans ces conditions se transforment peu à peu en oxalates et ceux-ci en carbonates.

L'amidon et surtout la cellulose sont plus résistants et ont besoin d'abord de l'action d'une diastase qui les liquéfie et les rende assimilables. Mais les êtres sécrétant ces diastases ne sont pas rares, et en examinant au mi-

croscope les détritus du sol, on y trouve bien rarement des grains d'amidon, très rarement aussi des portions tendres des tissus végétaux. On ne trouve guère dans le sol et dans le fumier que des fibres végétales plus ou moins épaissies qui sont elles-mêmes destinées à disparaître, de préférence sous l'action des mucédinées qui les pénètrent.

Pour les matières albumineuses, elles ne sont pas assimilables sous leur forme actuelle et ont aussi besoin d'une diastase qui leur communique cette qualité. Moyennant cette transformation préalable, elles peuvent entrer dans le cycle nutritif des microbes; mais l'expérience montre ici que ce n'est d'ordinaire pas en une seule fois et sous l'influence d'une espèce unique qu'elles sont amenées à l'état élémentaire, où leur hydrogène a pris la forme d'eau, leur azote celle d'ammoniaque, et leur carbone celle d'acide carbonique. Pour que ce fait se réalise, il faut des microbes particulièrement actifs et comburants, ayant constamment à leur disposition l'oxygène nécessaire, et que ne viennent jamais gêner dans leur fonctionnement les produits de leur action, en particulier l'ammoniaque qui, en s'accumulant dans le milieu, y rend rapidement la vie impossible. Encore même dans ce cas de combustion en un acte, qui se réalise particulièrement, par exemple, avec les mucédinées, il y a formation intérimaire de produits, peptones, amides, sels ammoniacaux, acides gras, urée, qui disparaissent ultérieurement sous l'action comburante de la plante. Mais, d'ordinaire, ces produits intérimaires sont respectés par l'espèce qui les a produits, et sont destinés à être repris en sous-œuvre par une espèce différente ,qui elle-même les abandonne à une troisième et ainsi de suite. De sorte que l'échelle de dégradation de la matière organique azotée compte plusieurs échelons. A chacun elle cède un peu de son hydrogène ou de son carbone, ou encore de son azote sous forme d'ammoniaque ou sous forme d'urée, car c'est une erreur générale, mais ce n'en est pas moins une erreur de croire que les fermentations ammoniacales qu'on observe dans le sol ou dans les fumiers sont toutes des fermentations de l'urée. L'urée est un terme assez stable de la destruction de la matière azotée, et on l'observe souvent à ce titre comme terme intermédiaire, par exemple dans les animaux. Mais il est plus rare dans le monde des microbes, presque tous pourvus de la diastase qui l'hydrate, et pouvant ainsi arriver du premier coup, dans leur attaque de la matière azotée, au terme carbonate d'ammoniaque.

Quant aux matières grasses, nous pouvons, pour le moment, les passer sous silence, car on ne connait pas de microbes qui les attaquent directement. Leur retour à l'atmosphère et à l'eau se fait par des voies que nous étudierons dans un autre article. Aujourd'hui, où il ne s'agit que de nous renseigner sur les diverses classes de microbes qu'on est exposé à rencontrer dans les sols, nous nous bornerons à ceux des matières hydrocarbonées et des substances azotées. Nous pouvons conclure de ce qui vient d'être dit, d'abord qu'ils sont multiples, puis qu'ils sont sans doute très variables d'un sol à l'autre; c'est ce qu'ont établi tous les observateurs (Miquel Maggiora, etc.)

A ces microbes multiples et variables, on offre, comme terrain de développement dans les recherches quantitatives, un milieu à peu près uniforme,

ou du moins très peu varié. On n'a donc aucun droit de s'attendre a des chiffres proportionnels entre le nombre des colonies révélées par la culture et le nombre des germes présents. Ce milieu renferme, en outre, peu ou pas d'éléments hydrocarbonés, et ne contient guère, en fait d'éléments azotés, que de la gélatine ou des peptones. Il ne nourrira donc facilement que les variétés de germes qui s'accommodent de cette catégorie d'aliments, et j'ai montré, dans mes études sur le lait, que tous les ferments des matières albuminoïdes ne s'accommodent pas des peptones, ou inversement. Ce milieu est d'ailleurs toujours neutre ou faiblement alcalin, n'est jamais au moins sensiblement acide. Il ne donnera donc pas facilement les espèces qui aiment les milieux acides, par exemple les mucédinées. On s'explique ainsi que les spores de ces mucédinées paraissent rares dans le sol, au regard des germes de bacilles ou de coccus (Koch, Miquel. Adametz). Elles sont sans doute rares, car elles appartiennent à des êtres plus volumineux et plus difficiles sur leurs conditions d'existence, mais le coefficient de proportionnalité que l'expérience révèle à leur sujet n'est pas plus exact pour elles que pour les autres espèces. Ajoutons enfin à ces causes de variation l'influence de la température à laquelle se fait la culture. Adametz a fait à ce sujet, et dans des cultures de mucédinées, des observations curieuses, mais qui n'ont pourtant rien d'imprévu, A égalité d'ensemencement, au moins suivant toute apparence, on voyait, au-dessous de 12° C, les mucorinées être refoulées par le pénicillium sur les milieux solides et liquides. A 20 ou 25°, ces mêmes milieux se recouvraient d'une abondante végétation de mucor, et ce remplacement n'est pas normal, il dépend de la nature du milieu. Sur de la gélatine peptone, très propre au développement du mucor, le pénicillium ne réussit pas à envahir le champ, même à 12 ou 15°. Il n'arrive que plus tard, lorsque le mucor mucedo a fructifié et terminé ainsi sa carrière. On trouverait aisément des faits analogues dans l'histoire des bacilles ou des coccus, et voilà encore une nouvelle cause d'incertitude dans les résultats.

Tous les nombres fournis par cette méthode de travail sont donc extrêmement contingents, et c'est ce qu'il ne faut jamais oublier quand on les cherche et surtout quand on veut les interpréter. Dans un édifice aussi mal dessiné, il faut se contenter de mettre en évidence les grandes lignes en laissant les détails, et encore il y a à se demander si ce sentiment des grandes lignes apparaît mieux par l'expérience que par cette vue d'ensemble que nous venons d'esssayer de tracer. Pourtant, comme il ne faut jamais perdre l'expérience de vue, comparons avec ces idées générales quelques-uns des résultats de l'observation, et voyons s'il y a concordance. Voici par exemple les conclusions du consciencieux travail de M. Maggiora.

1° *Le nombre des germes dans les sols déserts et forestiers est beaucoup plus faible, à égalité des autres conditions, que dans les terrains cultivés, et dans ceux-ci, il est inférieur à celui des lieux habités.* C'est que le nombre des germes doit varier dans un sol, qui n'est ni inondé ni trop sec, avec la quantité et la qualité des matières organiques présentes. Il y a pourtant lieu de se demander si dans un terrain de forêt, où il y a surtout des matières hydrocarbonées à détruire, l'emploi d'un milieu de culture autre que le bouillon gélatinisé n'aurait pas modifié les nombres et les rapports trouvés;

2° *Dans les sols déserts, le nombre des germes varie en rapport :*

(*a*) *Avec l'époque géologique à laquelle ces terrains appartiennent et dans de certaines limites avec la hauteur au dessus du niveau de la mer. Plus un terrain est ancien et plus son altitude est grande, plus toutes choses égales d'ailleurs, il est pauvre en germes.*

(*b*) *Avec la compacité et le degré d'aération. Plus le sol est compact et imperméable à l'air, moins il renferme de germes capables de se développer sur la gélatine.*

(*c*) *Avec la nature du terrain. Les sables sont plus pauvres en germes que les terrains riches en argile et en humus.*

Rien qui ne soit d'accord dans ces conclusions avec nos idées générales. La conclusion *b* doit nous rappeler nos objections au sujet du développement des germes anaérobies.

3° *Dans les terrains cultivés, le nombre des germes augmente avec l'activité de la culture et la puissance des fumures.*

4° *Dans les sols habités, le nombre des germes des couches superficielles est très grand. Dans les couches profondes il va d'ordinaire en diminuant rapidement, comme, du reste, dans tous les autres terrains.*

Nous trouverions des résultats analogues en étudiant les autres travaux, et leur étude ne changerait rien à la conclusion générale à tirer de cette revue critique. Tant qu'on ne changera pas la méthode de travail, on n'apprendra pas grand'chose de nouveau sur la distribution quantitative des microbes dans le sol.

Dx.

Dr L. Heim : Sur les propriétés antiseptiques du café torréfié. (*Münchener mediz. Wochenschr*, nos 6-17. 1887.)

C'est à Oppler que l'on doit d'avoir fait remarquer le premier (*Centralblatt f. Chirurgie*, n° 30, 1885) la propriété intéressante que présente le café d'empêcher, jusqu'à un certain point, le développement de microorganismes dans les substances susceptibles de se putréfier. Sucksdorff, étudiant l'action du café sur les bactéries parasites dans l'intestin de l'homme[1], eut l'occasion de montrer que les infusions de café, aussi bien du reste que les infusions de thé, pouvaient rester exposées librement à l'air sans se couvrir de moisissures et sans donner naissance à un développement considérable de bactéries. Ces résultats n'étaient pas assez positifs rendre inutile un nouveau travail : c'est cette étude qu'a reprise le Dr Heim dans une série de recherches que nous allons exposer maintenant.

Le Dr Heim s'est servi, dans ses expériences, d'infusions de café à raison de 10 grammes de café pour 100 grammes d'eau distillée. Après ébullition et filtration, le liquide, réduit à un volume d'environ 70 centimètres cubes, était soigneusement stérilisé. Il présentait alors une réaction légèrement acide.

Des fils de soie, stérilisés au préalable, étaient trempés dans diffé-

1. Sucksdorff. Sur le nombre des bactéries que l'on trouve dans l'intestin de l'homme (*Archiv. f. Hygiène*, IV, p. 3, *p.* 368 et 388).

rentes cultures des bactéries à étudier, puis soumis à l'action de l'infusion de café, et semés ensuite dans divers milieux de culture, après avoir été toutefois plongés un instant dans de l'eau stérilisée, pour enlever les dernières traces de café qu'ils pouvaient retenir.

Avec le *Staphylococcus pyogenes albus* il fallut prolonger pendant près de deux jours l'action du café à 10 pour 100 pour ne plus donner lieu à aucun développement sur gélatine. Avec le *Staphylococcus aureus,* ce temps fut même insuffisant.

Avec des *streptococcus* provenant du pus d'un abcès, il n'y eut plus de développement après une action de 32 à 41 heures, les fils de soie ayant été trempés dans du pus légèrement délayé avec un peu d'eau. Il en fut de même après 24 heures avec des streptocoques provenant de cultures dans du bouillon.

Des expériences du même genre furent faites avec des bacilles du charbon et avec leurs spores. Une action de 3 heures suffit pour arrêter tout développement du bacille adulte, tandis qu'un séjour de près d'une semaine dans l'infusion de café ne fit que retarder très peu le développement des spores.

Cette première série d'expériences ne semble pas donner de résultats positifs en ce qui concerne l'action antiseptique du café. Il est difficile de savoir à quoi attribuer la mort des microorganismes plongés pendant plusieurs jours consécutifs dans une infusion. N'oublions pas qu'un long séjour dans de l'eau distillée peut être funeste au développement ultérieur d'un grand nombre d'organismes, sans qu'on puisse la considérer, pour autant, comme un antiseptique.

Ce moyen d'étude, au moyen d'un fil chargé de microbes, a été mis en honneur par M. Koch, et se montre excellent dans beaucoup de cas, quand par exemple, l'action antiseptique à essayer se montre rapide ou brutale, comme celle de la chaleur ou celle du bichlorure de mercure. Il y a alors avantage à diminuer la masse des microbes, et à les répartir sur une grande surface, comme ils le sont dans un fil. Il y a encore avantage à employer cette méthode quand on veut essayer l'action antiseptique des gaz et des vapeurs, spécialement lorsque ces vapeurs sont peu solubles dans l'eau et n'agissent que sur la surface qu'elles viennent effleurer. Il y a alors intérêt à beaucoup augmenter la surface, mais quand il s'agit d'antiseptiques peu puissants, comme l'est certainement le café, et quand le contact doit être long, il devient très malaisé de discerner, dans l'ensemble des conditions mises en jeu, action de la lumière, de l'oxygène, de l'acidité du liquide, de sa nature chimique, quel rôle joue la dernière, celle qu'on veut mettre en évidence. Ce qui fait qu'on s'agite beaucoup autour de cette question des antiseptiques, sans trop y avancer, c'est qu'on se contente trop souvent d'enregistrer des résultats sans établir la part des influences diverses auxquelles ils sont quelquefois dus.

Renonçant à l'emploi du fil chargé de spores, M. Heim revient aux procédés classiques qui consistent, l'un, à ajouter une infusion de café dans une culture de microbe en pleine évolution, pour savoir ce qu'il devient en présence de ce corps; l'autre, à essayer des cultures de divers microbes dans

des milieux gélatinisés, additionnés d'avance d'infusion de café. Toutes deux donnent, ainsi qu'on pouvait s'y attendre, des résultats peu nets. Seul, le bacille du choléra de Koch témoigne de la répugnance pour le café. Les spores du bacille du charbon périssent au bout de deux jours d'ensemencement dans ce milieu additionné de café, mais après deux jours, sont-elles encore à l'état de spores?

Si l'on emploie de la caféine à 0,5 pour 100, au lieu de simple infusion de café, l'effet est plus puissant. Il n'y a plus aucun développement, si ce n'est chez le *Staphylococcus aureus*, chez lequel il est fort retardé. Il se produit, dans ce cas, un retard dans la liquéfaction de la gélatine, retard qui a été constaté d'autre part par Liborius, en y ajoutant 1 pour 100 de sucre, et par Lübbert, sous l'action d'un assez grand nombre de substances.

Ces résultats autorisent l'auteur à préconiser l'emploi du café comme antiseptique « de premier emploi » quand on n'en a pas d'autre sous la main, par exemple sur un champ de bataille. Mais il faut éviter l'emploi de la poudre de café qui, mise en suspension dans l'eau ou dans la gélatine, ne semble pas avoir d'influence antiseptique en dehors de ses points de contact immédiat.

E. Wasserzug.

Dr Tilanus : L'iodoforme est-il un antiseptique? (*Münchener medic. Wochenschrift*, 1887, n° 17.)

Les propriétés antiseptiques de l'iodoforme ont été fortement contestées dans ces derniers temps, en particulier par Heyn et Rovsing[1], à Copenhague, qui, dans un travail récent, ont montré que la présence d'une quantité, même considérable, d'iodoforme, n'empêchait pas le développement des bactéries les plus diverses et n'avait même aucune influence antiseptique sur les animaux vivants. De Ruyter à Berlin et Lübbert à Würzbourg sont arrivés aux mêmes conclusions. Le Dr Tilanus, à Amsterdam, reprenant ces expériences, a obtenu les résultats suivants :

1° De l'iodoforme mêlé en quantité considérable, — jusqu'à 50 pour 100, — à de la gélatine ou à de la gélose, n'empêche en aucune façon le développement des bactéries les plus variées, cultivées ordinairement dans les milieux solides.

2° Une espèce de bactérie, caractérisée par un dégagement de gaz fétides (?), le *Micrococcus putridus*, dit le Dr Tilanus, s'est développée très bien en présence de l'iodoforme, soit sur de la gélatine, soit sur de la gélose, soit enfin dans un bouillon faiblement alcalin.

3° De l'iodoforme en poudre jeté sur une plaque de gélatine, laisse parfaitement se développer sur cette plaque des microorganismes de toutes sortes et des moisissures.

4° En particulier, le *Staphylococcus aureus*, étudié déjà par Lübbert, ne souffre nullement de la présence de l'iodoforme.

Ces résultats, qui semblent probants et qui permettraient de ne plus

1. Heyn et Rovsing. L'iodoforme considéré comme antiseptique. *Forstchr. der Medic.*, 1887, n° 2.

compter l'iodoforme parmi les substances antiseptiques, ne doivent cependant pas être interprétés d'une façon aussi absolue. Ils ont contre eux l'expérience journalière des chirurgiens qui, dans certains cas bien connus, ont su tirer de cette substance un très bon parti. En réalité, l'iodoforme n'agit pas directement, puisqu'on retrouve de l'iode dans les urines et qu'on a constaté plusieurs cas d'empoisonnement par l'iode quand on employait l'iodoforme d'une manière exagérée. Comme d'ailleurs, on sait que les solutions d'iodoforme dans l'éther et les huiles se décomposent lentement sous l'influence de la lumière et mettent de l'iode en liberté, on peut se demander si ce n'est pas à l'iode que sont dues en grande partie les propriétés antiseptiques de l'iodoforme.

Il y a là une étude à faire, étude qu'il sera bon d'étendre au chloroforme. On a dit souvent, à propos de ce dernier corps, qu'il paralyse l'action des microbes et permet l'action des diastases. Nombreux sont les travaux dans lesquels on a employé ce corps pour séparer, dans une action de fermentation, l'action des diastases de celle des cellules. Rien n'est plus périlleux que l'emploi de ce moyen pour asseoir de telles conclusions. Le chloroforme respecte et laisse vivre un très grand nombre de microbes, et contient même si souvent des germes vivants, qu'il suffit d'ordinaire, comme pour l'iodoforme, d'en introduire une petite quantité dans un milieu stérile pour y apporter la vie. Mais si, dans d'autres milieux, le chloroforme se décompose, s'il s'y produit du chlore, s'il rend le liquide acide, il pourra au contraire les stériliser. Comme nous le disions plus haut, tout est contingent dans ces questions et on ne les débrouillera pas tant qu'on n'aura pas intimement pénétré dans le détail des phénomènes. E. Wasserzug.

G. Thin. Inoculation de tissu lépreux aux animaux (*Vierteljahrschr. f. Dermat. u. Syphilis*, p. 337).

L'auteur a inoculé des tubercules lépreux frais, dans la chambre antérieure de l'œil et sous la peau de singes et de chats, sans résultats positifs.

Ces recherches pèchent peut-être parce que les animaux n'ont pas été observés assez longtemps.

Bauer. Incubation de la rage chez l'homme. (*Münch. med Wochenschr.*, nº 37 à 39, 1886.)

L'auteur a trouvé pour 537 cas qu'il a rassemblés une durée moyenne d'incubation de 126 jours.

En retranchant de ce chiffre 537, 10 cas douteux et 17 où la durée latente a été de plus de un an et demi, on a pour les 510 cas qui restent une incubation moyenne de 72 jours.

Mais ce mot d'incubation moyenne n'a, au moins en ce qui concerne la rage qu'une signification très imparfaite, à cause des durées très inégales de l'incubation. Ce serait une moyenne géométrique qu'il faudrait posséder et non une moyenne arithmétique. Ce qui vaut mieux, c'est de dire comment se répartissent les décès suivant le nombre de jours écoulés depuis la mor-

sure, c'est ce que donne le tableau suivant relatif aux 510 cas que nous venons de viser.

Durée d'incubation :

1 à 19 jours dans	8,24 %	des cas.
23 à 39 —	28,43	—
40 à 59 —	21,18	—
69 à 79 —	15,30	—
80 à 99 —	9,22	—
100 à 149 —	7,65	—
150 a 199 —	5,69	—
200 à 249 —	0,98	—
250 à 339 —	2,35	—
1 an à 15 mois	1,18	—

De ce travail, consciencieux et qui a exigé de longues et patientes recherches, on peut conclure que la moitié des décès se produit entre le 20 et le 60e jour.

A. Yersin.

INSTITUT PASTEUR

RENSEIGNEMENT STATISTIQUES SUR LES PERSONNES TRAITÉES DU 1er AU 30 AVRIL 1887.

Personnes traitées mortes de rage.

Hybram, Philippe, 56 ans, de Sallèle d'Aude (Aude), mordu le 5 octobre 1886, au dessous de l'œil gauche, petite plaie ayant saigné. Aucune cautérisation. Rage du chien reconnue. Traité du 10 octobre au 21 octobre. Tombé malade le 9 avril. Rage confirmée le 15 avril. Mort le 17 avril. Soigné par le docteur Armet.

Gachet, Jean-Baptiste, 25 ans, de Vierzon-village (Cher). Mordu le 4 avril 1887, au talon gauche à nu, par son chien, mort de rage le 6 avril, la morsure a saigné. Traité du 10 avril au 20 avril. Pris de rage le 28 avril. Mort du 1er au 2 mai. Soigné par le docteur Beaujard.

Personne morte de rage dans le cours du traitement.

Hayden, John, 8 ans, de Thurtes (Irlande). Mordu le 16 avril 1887, à la lèvre inférieure 3 morsures, une quatrième à la lèvre supérieure. Le chien qui a mordu Hayden a mordu en même temps des moutons qui sont morts de rage. Traité du 22 avril au 15 mai. Pris de rage le 15 mai. Mort le 18 mai à l'hôpital des enfants-malades.

INSTITUT PASTEUR

STATISTIQUE [1] DU TRAITEMENT PRÉVENTIF DE LA RAGE. — AVRIL 1887

	A			B			C		
Morsures à la tête et à la figure — simples	»	**0**	**1**	»	**1**	**4**	»	**0**	**3**
Morsures à la tête et à la figure — multiples	»	**1**		»	**3**		»	**3**	
Cautérisations efficaces	»	»	»	»	»	»	»	»	»
— *inefficaces*	1	»	»	2	»	»	1	»	»
Pas de cautérisation	»	»	»	2	»	»	2	»	»
Morsures aux mains — simples	»	**2**	**8**	»	**14**	**60**	»	**8**	**15**
Morsures aux mains — multiples	»	**6**		»	**46**		»	**7**	
Cautérisations efficaces	1	»	»	3	»	»	»	»	»
— *inefficaces*	5	»	»	30	»	»	8	»	»
Pas de cautérisation	2	»	»	27	»	»	7	»	»
Morsures aux membres et au tronc — simples	»	**2**	**4**	»	**16**	**36**	»	**5**	**11**
Morsures aux membres et au tronc — multiples	»	**2**		»	**20**		»	**6**	
Cautérisations efficaces	1	»	»	4	»	»	3	»	»
— *inefficaces*	3	»	»	20	»	»	5	»	»
Pas de cautérisation	0	»	»	12	»	»	3	»	»
Habits déchirés	4	»	»	31	»	»	11	»	»
Morsures à nu		»	»	5	»	»	»	»	»
Morsures multiples en divers points du corps	»	**2**	**2**	»	**2**	**2**	»	**2**	**2**
Cautérisations efficaces	»	»	»	»	»	»	»	»	»
— *inefficaces*	»	»	»	1	»	»	»	»	»
Pas de cautérisation	2	»	»	1	»	»	2	»	»
Habits déchirés	1	»	»	»	1	»	»	»	»
Morsures à nu	2	»	»	»	2	»	2	»	»
Totaux. Français et Algériens	..	15	**15**	..	87	**102**	..	25	**31**
Totaux. Etrangers	..	0		..	15		..	6	
	A			B			C		
TOTAL GÉNÉRAL				**148**					

Les animaux mordeurs ont été :
Chiens, 137 fois ; chats, 11 fois.

1. Pour l'interprétation des termes et la signification des diverses colonnes du tableau, se reporter aux statistiques précédentes, p. 95, 143 et 207.

Le Gérant : G. MASSON.

Sceaux. — Imprimerie Charaire et fils.





MICROBE DU ROUGET DU PORC
(Culture)

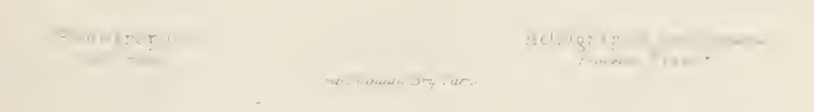




Fig. 1 _ Bacilles de la Tuberculose _ Culture récente sur gélose glycérinée

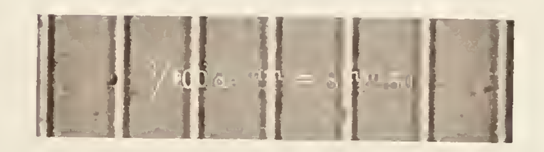




Fig. 2 _ Bacilles de la Tuberculose dans un crachat.



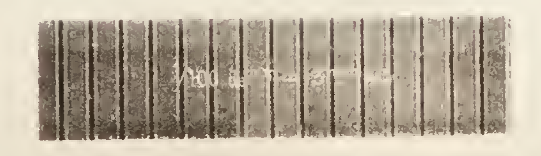


Fig 1_Mésentère d'un cobaye mort du charbon.





Fig. 2_Sang d'un cobaye mort du charbon



Doct. Roux Phot.

Héliotyphie A. Quinsac, Paris.

Planche IX



Fig 1

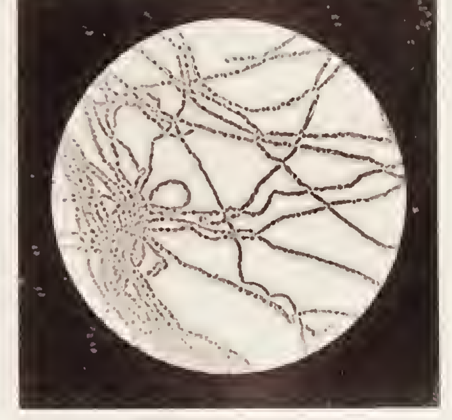


Fig 2





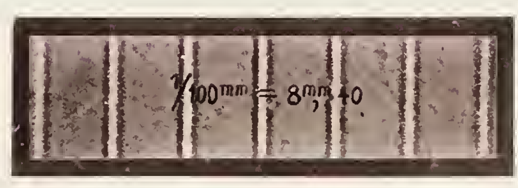


Fig 3

Roux, Phot

Fig. 1
Fig. 5 Fig. 2 Figure 4



Fig. 3

Doct. Roux, phot. *Photoglypt. Lemercier. Paris.*

1re ANNÉE. JUIN 1887. N° 6

ANNALES
DE
L'INSTITUT PASTEUR

SUR LA RÉCUPÉRATION ET L'AUGMENTATION DE LA VIRULENCE DE LA BACTÉRIE DU CHARBON SYMPTOMATIQUE[1]

Par MM. NOCARD et ROUX.

Les travaux du laboratoire de M. Pasteur[2] nous ont appris qu'il est possible de créer des espèces variées de la bactéridie du charbon, espèces atténuées dans leur virulence et capables de se reproduire avec leurs propriétés nouvelles. Les unes donnent la mort aux lapins auxquels on les inocule et ne tuent plus les moutons, d'autres sont inoffensives pour les moutons et les lapins et font mourir les cobayes, d'autres, très affaiblies dans leur virulence, ne donnent aucune maladie même aux cobayes les plus jeunes, mais tuent encore les souris. On peut rendre à ces espèces atténuées la virulence primitive, en les inoculant à des animaux encore sensibles à leur action, et en les faisant passer successivement à travers le corps d'animaux de plus en plus résistants; de la souris, par exemple, au jeune cobaye, du jeune cobaye au cobaye adulte, puis au lapin, puis au mouton.

Ce procédé des cultures successives à travers des organismes vivants appropriés était, jusqu'en ces derniers temps, le seul connu pour rendre la virulence aux virus atténués ; MM. Arloing, Cornevin et Thomas en ont fait connaître un autre. On sait que,

1. Arloing, Cornevin et Thomas. *Comptes rendus*, 29 nov. 1886.
2. Pasteur, Chamberland et Roux. *Comptes rendus. Acad. des Sc.* 28 fév. 1881.

dans leurs remarquables travaux sur le charbon symptomatique, les savants expérimentateurs de Lyon sont parvenus à préparer un virus atténué de cette maladie, en desséchant à une température de 100° à 104° la pulpe musculaire des tumeurs charbonneuses produites par le microbe qu'ils ont appelé *Bacterium Chauvœi*. Selon les conditions du chauffage, on obtient des virus plus ou moins actifs, capables de donner l'immunité aux animaux auxquels on les inocule.

Pour restituer à ces poudres ainsi préparées toute leur virulence primitive, MM. Arloing, Cornevin et Thomas les laissent pendant quelques heures au contact d'une solution d'acide lactique au 1/5. « Il suffit, disent ces auteurs, d'ajouter de l'acide lactique à l'eau dans laquelle on délaye le virus, et de laisser ce mélange ainsi acidulé de cinq à six heures en contact. Après ce temps, l'inoculation du virus préalablement atténué communique à coup sûr la maladie charbonneuse mortelle [1]. » Non seulement l'action de l'acide lactique peut rendre la virulence à un virus atténué, mais encore elle exalte la virulence du virus actif. « Si on mélange l'acide lactique à une faible quantité d'eau additionnée d'un sucre très fermentescible, et que, sous cet état, on le verse dans le liquide virulent, qu'on laisse s'écouler trente heures avant d'inoculer, on communique à celui-ci une activité maximum [2]. »

Telle est cette remarquable expérience, importante surtout par la question de doctrine qu'elle soulève. Quoi de plus intéressant et de plus inattendu que de voir un virus atténué rendu de nouveau virulent par l'action d'un composé chimique bien défini? Le retour à la virulence, que l'on savait obtenir en accoutumant un virus atténué à vivre dans des êtres de plus en plus résistants, est ici produit artificiellement par un contact de quelques heures du virus atténué avec un agent chimique. Cette expérience ne pouvait manquer d'attirer l'attention de tous ceux qui s'intéressent à la physiologie des virus; pour notre part nous nous sommes empressés de la répéter.

Rien n'est plus exact que les faits annoncés par MM. Arloing,

1. Arloing, Cornevin, Thomas, *Le Charbon symptomatique du bœuf*, p. 165.
2. *Loc. cit.*, p. 168.

Cornevin et Thomas. Voici le récit d'un des nombreux essais que nous avons faits :

Le 3 février 1887, on injecte dans les muscles de la cuisse de trois cobayes du virus desséché et atténué du charbon symptomatique, délayé dans de l'eau. Chaque animal reçoit 5 gouttes de la bouillie préparée en délayant deux centigrammes de poudre dans deux centimètres cubes d'eau. Trois autres cobayes reçoivent dans les muscles de la cuisse la même quantité de virus laissé préalablement trente heures au contact de deux centimètres cubes de solution d'acide lactique au 1/5. Vingt heures après, les cobayes qui avaient reçu le virus acidifié ont succombé avec d'énormes tumeurs charbonneuses. Ceux qui avaient été inoculés avec l'autre virus sont restés bien portants.

On voit que cette expérience est calquée sur celles que rapportent MM. Arloing, Cornevin et Thomas, et que le résultat est tout à fait semblable à ceux qu'ils ont obtenus.

Ces savants n'ont donné aucune interprétation de leur expérience; celle qui s'est présentée à notre esprit est la suivante : le virus atténué du charbon symptomatique, non plus que le virus charbonneux chauffé de M. Toussaint, ne sont à proprement parler des virus atténués, parce qu'ils ne peuvent se reproduire par culture en conservant leur virulence diminuée. La dessiccation et le chauffage, dans la préparation de la poudre atténuée du charbon symptomatique, ne laisse vivants que les germes du *bacterium Chauvæi*, et ces germes sont modifiés de telle façon qu'ils ne végètent pas ou ne végètent que lentement quand on les introduit dans un tissu vivant. Ils sont mal préparés à lutter avec les cellules de l'organisme, et on conçoit qu'ils puissent être gênés dans leur développement ou même digérés sur place. Toute action qui diminuera la vitalité des tissus dans lesquels on les injecte facilitera leur développement, en affaiblissant la concurrence des cellules, et paraîtra ainsi leur restituer la virulence.

Dans le cas de l'acide lactique, celui-ci n'aurait point sur le microbe une action spécifique dont le résultat serait d'augmenter sa virulence. L'acide injecté dans le tissu avec le virus tue ou modifie assez profondément les cellules, qui ne peuvent plus entraver la germination des spores; celles-ci se trouvent alors comme dans un milieu de culture sans défense. Elles n'auraient pas végété ou n'auraient germé que lentement dans un muscle sain,

elles prospèrent dans un muscle modifié par l'acide lactique, et les bactéries partiront de ce foyer pour envahir le tissu voisin et pénétrer enfin dans le sang.

Les expériences qui suivent nous paraissent prouver qu'il en est réellement ainsi :

1° *Un contact prolongé de l'acide lactique avec le virus atténué n'est pas nécessaire pour donner à celui-ci toute sa virulence.*

D'après les expérimentateurs de Lyon, le procédé le plus efficace pour rendre virulente la poudre atténuée est de la laisser pendant trente heures en contact avec une solution d'acide lactique au 1/5, additionnée d'un sucre fermentescible. L'addition d'un sucre fermentescible donne à penser tout d'abord qu'il intervient quelque action de fermentation, et qu'il faut un certain temps pour que celle-ci se produise. Il n'en est rien. Le virus inoculé aussitôt après son mélange avec l'acide lactique s'est montré aussi actif que celui qui est resté trente heures au contact de la solution acide [1].

Expérience [2]. — Trois cobayes reçoivent dans le muscle de la cuisse cinq divisions d'un mélange de poudre atténuée (qui, pure, ne tue pas les cobayes) délayée dans un centimètre cube d'une solution sucrée d'acide lactique au 1/5. L'injection est faite immédiatement après que la poudre est délayée avec la solution acide. Trois autres cobayes sont inoculés avec la même quantité de poudre, qui est restée 30 heures au contact de la solution sucrée acidulée. Les premiers sont morts 21 heures après l'inoculation, les seconds ont succombé 22 heures après.

2° *On peut injecter séparément le virus atténué et l'acide lactique, l'effet est le même que celui du virus resté préalablement au contact de l'acide.*

L'action de la solution d'acide lactique sur le muscle est très énergique. Les fibres musculaires, au point où l'on a injecté l'acide, sont friables, dissociées par la sérosité, la lésion

1. Le sucre a lui-même une action sur la fibre musculaire, et son action s'ajoute à celle de l'acide lactique.

2. A la suite de chacune des propositions que nous avançons, nous nous contentons de citer une des nombreuses expériences sur lesquelles elle s'appuie.

persiste, et la réparation ne se fait qu'au bout d'un certain nombre de jours. Quelquefois même de petites portions de substance musculaire sont nécrosées. Les fibres ainsi altérées n'opposent aucune résistance vitale à la germination des spores de la bactérie du charbon symptomatique.

EXPÉRIENCE. — On injecte dans les muscles de la cuisse de trois cobayes 1/4 de centimètre cube de la solution d'acide lactique au 1/5. Une heure et demie après, on inocule à deux d'entre eux, au point où l'on a pratiqué l'injection acide, de la poudre atténuée délayée dans l'eau. (Cette poudre, pure, ne tuait pas les cobayes.) Au troisième cobaye, on inocule la même quantité de virus 20 heures après l'injection de l'acide dans le muscle. Les trois cobayes sont morts avec d'énormes tumeurs charbonneuses, les deux premiers en 29 heures, le troisième en 28 heures.

Trois autres cobayes qui avaient reçu la même quantité de virus atténué resté 18 heures en contact avec la solution acide sont morts après 25 et 30 heures.

3° *L'acide lactique n'a pas d'action spécifique, et peut être remplacé par l'acide acétique, le lactate de potasse, le chlorure de potassium, l'alcool étendu.*

Toutes les substances qui peuvent diminuer la vitalité du muscle agissent aussi efficacement que l'acide lactique, soit qu'on les mette en contact avec la poudre atténuée ou qu'on les injecte dans le muscle avant d'y déposer le virus. Les sels de potasse, qui sont des poisons de la fibre musculaire, ont une action très marquée. L'expérience réussit très bien avec le chlorure de potassium, le lactate de potasse, le lactate de soude, le sulfate de potasse, etc. Cependant l'action des sels, surtout celle des sels de soude, est moins profonde que celle de l'acide lactique et si l'on inocule le virus longtemps après que l'on a fait l'injection du sel dans le muscle, l'animal pourra résister ou ne mourir qu'après un temps assez long, parce que la modification passagère du muscle avait déjà disparu.

La solution d'acide acétique est tout aussi efficace que celle d'acide lactique, et on peut indifféremment employer l'une ou l'autre.

Il est évident que le degré de virulence de la poudre a aussi son importance : si celle-ci est très faible, il faut que la vitalité du muscle dans lequel on la dépose soit assez atteinte pour que

le microbe n'ait pas à lutter contre elle. Si le virus est moins modifié, la plus petite déchéance du muscle lui permettra de prendre le dessus. Ainsi, telles substances qui, comme le chlorure de sodium et le carbonate de soude, n'auront pas assez frappé la vie des cellules pour rendre possible la culture d'un virus très affaibli, laisseront se cultiver un virus plus fort qui serait cependant resté inerte dans un muscle sain. Pour nous, les expressions de virus fort et de virus faible, quand il s'agit des poudres du charbon symptomatique, veulent simplement dire spores plus ou moins aptes à germer et à se développer dans l'organisme vivant.

Expérience. — On délaye des doses égales (un centigr.) d'une poudre qui ne tue plus les cobayes dans un centimètre cube de solution d'acide lactique au 1/5, d'acide acétique au 1/5, de solution saturée de chlorure de potassium, de sulfate de potasse, de lactate de potasse, de sulfate de soude, et on inocule un quart de centimètre cube de chacun de ces mélanges dans les muscles de la cuisse de deux cobayes.

Les cobayes qui ont reçu le mélange avec l'acide lactique étaient morts 19 heures après l'inoculation.

Ceux qui ont reçu le mélange avec l'acide acétique étaient morts 21 heures après.

Ceux qui ont reçu le mélange avec le chlorure de potassium, étaient morts 21 heures après l'inoculation.

Ceux qui ont reçu le mélange avec le lactate de potasse, étaient morts 33 heures après.

Ceux qui ont reçu le mélange avec le sulfate de potasse, étaient morts 34 heures après.

Ceux qui ont reçu le sulfate de soude sont morts plus de 80 heures après l'inoculation.

Deux cobayes, qui avaient reçu la même dose de poudre pure ont résisté.

L'action du virus paraît d'autant plus rapide que la substance à laquelle il est mélangé agit plus énergiquement sur les fibres musculaires.

4° Le virus atténué mis en contact avec l'acide lactique, puis neutralisé et lavé, n'a pas augmenté de virulence.

Si la virulence de la poudre restée en contact avec l'acide lactique est une nouvelle qualité acquise, elle devra se mani-

fester en dehors de toute intervention étrangère, alors que l'on aura enlevé l'acide qui a agi sur elle. Le procédé qui se présente tout de suite à l'esprit pour constater s'il en est ainsi est la neutralisation de l'acide après quelques heures de contact de celui-ci avec le virus atténué. L'action propre du lactate de soude sur le muscle ne permet pas de s'en tenir à la neutralisation, il faut encore enlever le sel formé par un lavage à l'eau pure. En agissant ainsi, on voit qu'après avoir subi pendant 30 heures le contact de l'acide lactique, un virus atténué, neutralisé et lavé, est aussi atténué qu'auparavant. Ce virus lavé redevient virulent, si on le délaye de nouveau dans le liquide acide et si on l'injecte aussitôt dans le muscle d'un cobaye. La virulence semble donc liée à la présence de l'acide, elle se montre et disparaît avec lui.

Expérience. — A deux cobayes, un gros et un petit, on inocule de la poudre atténuée délayée dans de l'eau pure. Ils restent bien portants.

La même poudre restée 30 heures en contact avec la solution acide sucrée est injectée à la même dose dans la cuisse de deux cobayes ; ils meurent en 25 heures.

La même poudre restée 30 heures au contact de la solution acide sucrée est neutralisée avec de la soude, puis lavée à l'eau pure et injectée dans les muscles de la cuisse de deux cobayes qui restent vivants.

Ce qui reste de la poudre lavée est additionné de la solution acide au 1/5 et injecté à deux autres cobayes. Un succombe 25 heures après, l'autre guérit après avoir eu une énorme tumeur charbonneuse.

5° *Le virus atténué manifeste de la virulence lorsqu'on l'injecte dans un muscle lésé sans intervention de l'acide lactique.*

Toute lésion du muscle qui empêchera les cellules d'agir sur le virus injecté favorisera le développement de celui-ci, qui paraîtra ainsi avoir acquis de la virulence. Il suffit, en effet, de contondre fortement par un choc les muscles de la cuisse d'un cobaye, et d'injecter dans la masse musculaire meurtrie du virus atténué, qui resterait inoffensif s'il était introduit dans la cuisse saine, pour que l'animal succombe au charbon bactérien.

Expérience. — On contond fortement les muscles de la cuisse droite de deux cobayes, et quinze heures après on injecte dans la masse meurtrie du virus atténué, ne tuant plus les cobayes. Ils succombent au charbon bactérien 25 et 30 heures après.

Les expériences qui précèdent font comprendre l'action de l'acide lactique dans l'expérience de MM. Arloing, Cornevin et Thomas, action qui tout d'abord paraissait surprenante et un peu mystérieuse. Elles montrent qu'un virus, qui introduit dans les muscles sains d'un animal resterait inactif, peut amener sa mort, s'il est déposé dans un muscle meurtri. A quelles causes fragiles tient donc l'immunité et quels faibles changements peuvent la faire cesser! Nous voyons, par une expérience précise, comment peut se créer une réceptivité morbide; la part qui revient à l'organisme de l'animal est ici mise en évidence tandis qu'elle nous échappe le plus souvent dans l'observation médicale, où nous donnons à des circonstances inconnues les noms de *tempérament* et *d'idiosyncrasie*.

Mais nous pouvons aller plus loin. La plus solide des immunités, l'immunité de race elle-même, ne pourrait-elle pas être vaincue par des procédés analogues ?

Nous ne connaissons pas de virus naturel du charbon symptomatique assez fort pour tuer le lapin [1]. Le virus qui tue le cobaye, le mouton, le bœuf ne donne que rarement au lapin une tumeur locale qui ne compromet pas la vie de l'animal. Ne pourrait-on pas, en diminuant la vitalité des muscles dans lesquels on injecte le virus, surmonter la résistance du lapin au charbon symptomatique?

Nous avons réussi à le faire en inoculant le virus desséché, préparé avec la tumeur charbonneuse d'un mouton, dans les deux cuisses d'un lapin qui avait reçu dans les muscles, 6 heures auparavant, une injection de 20 gouttes d'acide lactique au 1/5. Ce lapin a succombé au charbon symptomatique en 58 heures avec des tumeurs énormes. Un second lapin qui avait été préparé et inoculé de la même façon a été très malade pendant plusieurs jours, mais s'est rétabli.

Cette résistance du lapin au charbon symptomatique est difficile à vaincre. Il faut inoculer plusieurs animaux avec le virus le plus virulent additionné d'acide lactique pour en tuer quelques-uns. Le virus qui a ainsi passé dans le corps d'un lapin semble y avoir pris une activité nouvelle. Le suc de la tumeur

1. « Le lapin, qui est, en quelque sorte, le réactif caractéristique du sang de rate, est presque réfractaire au charbon symptomatique. » Arloing, Cornevin et Thomas, *loc. cit.*, p. 190.

de ce premier lapin, inoculé dans la cuisse d'un second sans aucune addition d'acide lactique, l'a tué en moins de 48 heures; 10 gouttes de suc de la tumeur de ce second lapin auront tué un troisième en 43 heures. Mais un quatrième lapin inoculé par le virus du troisième a résisté, après avoir été très malade pendant plusieurs jours.

Dans ces expériences, on s'est assuré par la culture et l'inoculation au cobaye, à la poule, au rat, au mouton, au porc, que l'on avait bien affaire à l'organisme du charbon symptomatique.

Il suffit donc de faire au point d'inoculation une lésion locale [1], qui paraît sans retentissement sur la santé générale, pour qu'un animal aussi réfractaire que le lapin prenne le charbon symptomatique. Les cellules du muscle altérées par l'injection acide se défendent mal contre le microbe inoculé, celui-ci se cultive sur place, les produits de sa culture diminuent la vitalité du tissu voisin et le préparent à l'invasion. Que la différence doit être petite entre un organisme réfractaire à une maladie et celui qui est apte à la contracter? Qu'une circonstance fortuite aide à vaincre la première résistance, un foyer de culture s'établira et un microbe, impuissant dans les conditions ordinaires, va envahir l'organisme entier. Dès ce premier passage, le virus a pris des propriétés nouvelles, il est devenu redoutable pour une espèce sur laquelle il n'avait auparavant aucune action.

On peut donc créer ainsi des virulences et des réceptivités nouvelles [2]; sans doute, il s'en crée chaque jour dans des circonstances qui nous échappent, et l'intérêt des expériences ci-dessus est de préciser quelques-unes de ces conditions que l'observation médicale est souvent inhabile à saisir. C'est en la considérant à ce point de vue que l'expérience de MM. Arloing, Cornevin et Thomas prend toute son importance.

1. Se rappeler l'expérience de M. Chauveau sur le bistournage.

2. Pasteur, Chamberland et Roux. *Comptes rendus Acad. sc.* 28 février 1881.

DES HÉMATOZOAIRES DU PALUDISME

Par A. LAVERAN,

Médecin principal, professeur à l'école de médecine militaire du Val-de-Grâce.

Depuis le 23 novembre 1880, date de ma première communication à l'Académie de médecine sur les parasites du paludisme, j'ai décrit à plusieurs reprises, notamment dans un *Traité des fièvres palustres* publié en 1884, les nouveaux parasites dont j'avais constaté la présence dans le sang d'un grand nombre de malades atteints des différentes formes du paludisme. Mes recherches ont été contrôlées par bon nombre d'observateurs, et le moment me paraît venu d'exposer l'état de la question; avant d'analyser les travaux postérieurs aux miens, je crois devoir résumer brièvement mes propres recherches sur le sujet.

En 1879, époque à laquelle remontent mes recherches en Algérie, on n'était fixé encore ni sur la nature des parasites du paludisme, ni sur la véritable signification de la mélanémie palustre.

On avait décrit successivement comme parasites du paludisme: certaines palmelles (Salisbury), des mucédinées (Massy), certaines algues microscopiques qui se rencontrent à la surface des marais (*Alga miasmatica* de Balestra), un champignon mal défini décrit sous le nom de *Lymnophysalis hyalina*, par Eklund, une bactérie dite *Bacterium bruneum* par Lanzi et Terrigi. Aucun de ces parasites n'avait tenu devant la critique et les recherches de contrôle, et on se demandait si le *Bacillus malariæ* que venaient de décrire MM. Klebs et Tommasi Crudeli serait plus heureux que ses devanciers.

L'histoire de la mélanémie palustre présentait aussi bien des obscurités; on admettait avec Frerichs que cette altération du sang se présentait dans le paludisme plus souvent que dans aucune autre affection, mais on ne croyait pas qu'elle fût absolument spéciale au paludisme, et on discutait sur la manière dont le pigment se formait dans le sang des paludiques : pour Frerichs, il y avait décomposition du sang dans les sinus veineux de la rate; pour Rindfleisch, la décomposition du sang se faisait en dehors des vaisseaux, à la suite d'hypérémies multiples, et les granulations de pigment étaient entraînées ensuite dans le sang et englobées par les leucocytes. Pourquoi les hypérémies, les congestions de la rate, qui se produisent dans d'autres maladies à un degré aussi prononcé que dans les fièvres intermittentes, n'avaient-elles pas aussi pour effet la mélanémie? Ici les auteurs étaient fort embarrassés.

A mon arrivée en Algérie, je me proposai d'abord pour but de rechercher comment le pigment se formait dans le sang des paludiques, et à cet effet j'étudiai avec soin les lésions du paludisme sur le cadavre et les corps pigmentés dans le sang frais; c'est ainsi que je fus amené à reconnaître qu'à côté des leucocytes mélanifères déjà décrits, on rencontrait dans le sang des paludiques, des éléments dont la nature parasitaire n'était pas douteuse. Ces éléments se présentent sous différents aspects.

1° *Corps sphériques*. La forme la plus commune, celle qu'on a le plus souvent l'occasion d'observer, est représentée par des corpuscules d'ordinaire arrondis, sphériques, qui sont tantôt libres dans le sérum du sang, et tantôt accolés aux hématies. Ces corpuscules, qui sont constitués par une substance hyaline, ont des dimensions assez variables; les plus petits ont à peine un millième de millimètre de diamètre. Ils ne renferment qu'un ou deux grains de pigment (D, E, fig. 1), ou même n'en renferment pas du tout, et alors ils forment seulement de petites taches claires sur les hématies (B, C, fig. 1). Beaucoup de ces corpuscules ont des dimensions égales ou même un peu supérieures à celles des hématies, et renferment des grains pigmentés en assez grand nombre (K, L). Les grains de pigment forment assez souvent une couronne assez régulière dans l'intérieur de ces éléments (K, M).

Parfois on rencontre deux, trois ou quatre petits corps sphé-

riques pigmentés sur une même hématie (H, I); l'hématie pâlit à mesure que les éléments parasitaires s'accroissent à ses dépens et elle finit par disparaître.

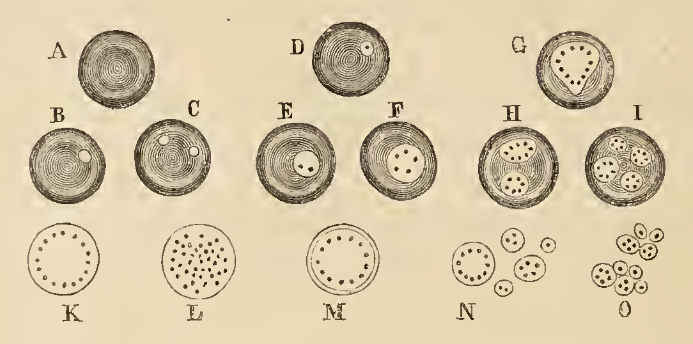


Fig. 1. — A. Hématie normale. — B, C. Hématies avec des corps sphériques de très petit volume non pigmentés. — D, E. F. Hématies avec des corps sphériques de petit volume pigmentés. — G. Hématie avec un corps sphérique déformé par les mouvements amiboïdes. — H, I. Hématies avec plusieurs corps sphériques pigmentés. — K. Corps sphérique pigmenté arrivé à son développement complet. — L. Corps sphérique renfermant des grains de pigment en mouvement. — M. Corps sphérique sur lequel on distingue un double contour. — N. Corps sphériques libres. — O. Corps sphériques agglomérés. (Grossissement 1,000 D. environ.)

Les éléments parasitaires du paludisme sont tantôt libres dans le sérum (N, O, fig. 1), tantôt accolés aux hématies ; on rencontre dans le sérum des corps sphériques pigmentés à tous les degrés de leur développement.

Il n'existe pas dans les corps sphériques de noyau que l'on puisse colorer comme dans les leucocytes ; mais sur les préparations colorées au carmin on constate souvent que ces éléments présentent un double contour (M, fig. 1).

Ces éléments sphériques sont animés de mouvements amiboïdes qu'il est facile de constater, comme on constate ceux des leucocytes, en dessinant à plusieurs reprises le même élément à quelques minutes d'intervalle (fig. 2).

Les grains pigmentés renfermés dans les corps sphériques de moyen ou de gros volume sont souvent agités d'un mouvement rapide qui a une grande analogie avec le mouvement brownien.

2° *Filaments mobiles ou flagella.* Lorsqu'on examine avec soin les bords d'un corps sphérique de moyen ou de gros volume, il arrive assez souvent qu'on distingue un ou plusieurs filaments

mobiles qui adhèrent au corps sphérique par une de leurs extrémités tandis que l'autre extrémité est libre (fig. 2, 3). Ces filaments, qui sont très minces et transparents, ont une longueur

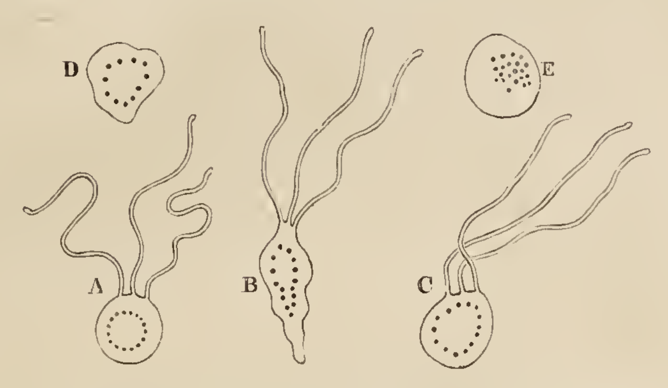


Fig. 2. — A. Corps sphérique avec trois flagella observé le 1er décembre 1880 à 3 heures du soir. — B. Le même corps, à 3 heures 15 min. — C. Le même corps à 3 heures 30 min. — D. Le même corps à 3 heures 35 min., on ne distingue plus les flagella. — E. Le même corps le 2 décembre, à 8 heures 30 min. du matin. (Grossissement, 1,000 D. environ.)

égale à trois ou quatre fois le diamètre d'une hématie ; leur extrémité libre est légèrement renflée ; de petits renflements se montrent aussi quelquefois vers la partie moyenne. Les mouvements de ces filaments sont extrêmement vifs et variés, tout à

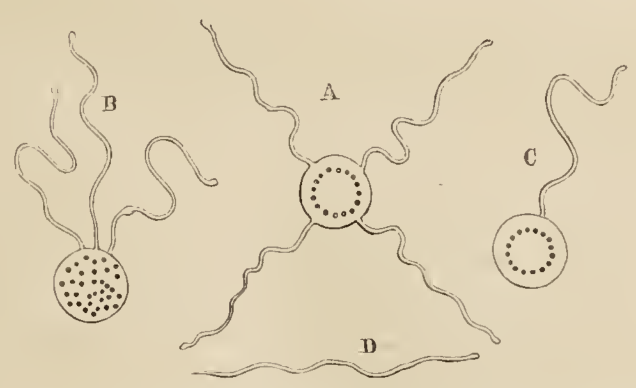


Fig. 3. — A. Corps sphérique présentant quatre flagella. — B. Corps sphérique avec trois flagella, un des flagella présente un petit renflement. — C. Corps sphérique avec un flagellum. — D. Flagellum libre. (Grossissement, 1,000 D. environ.)

fait comparables à ceux d'une anguillule qui serait attachée par une de ses extrémités et qui chercherait à se dégager. Les flagella impriment aux hématies qui se trouvent à leur contact les

mouvements les plus variés, ils les refoulent et les plient en tous sens. Le corps sphérique cède parfois à la traction que les flagella exercent sur lui et subit des mouvements de translation en général très peu étendus; plus souvent il ne présente qu'un mouvement oscillatoire sur place.

Le nombre et la disposition des flagella autour des corps sphériques ne présentent rien de régulier; on distingue tantôt un seul flagellum, tantôt trois ou quatre flagella. Lorsqu'on observe pendant quelque temps les flagella, il n'est pas rare de les voir se détacher des corps sphériques et se mouvoir librement au milieu des hématies voisines, où il est difficile de les suivre pendant longtemps (D, fig. 3).

3° *Corps en croissant.* Ce sont des éléments cylindriques effilés ou arrondis à leurs extrémités, presque toujours incurvés en croissant, pigmentés vers la partie moyenne (A, B, C, D, fig. 4).



Fig. 4. — A, B. Corps en croissant. — C. Corps en croissant accolé à une hématie. — D. Corps en croissant. — E. Corps ovalaire. (Grossissement, 1,000 D. environ.)

La longueur de ces corps est de 8 à 9μ, leur largeur de 2 à 3μ vers la partie moyenne. Les contours sont en général indiqués par une seule ligne très fine, mais sur certaines préparations on constate l'existence d'un double contour. Ces corps sont transparents, incolores, sauf au niveau des grains pigmentés. On aperçoit souvent du côté de la concavité une ligne très fine qui semble relier les extrémités du croissant (B). L'adhérence aux hématies est rare, et paraît purement accidentelle (C).

A côté des éléments cylindriques en croissant on trouve presque toujours des corps ovalaires (E, fig. 4) qui paraissent être des formes intermédiaires aux corps sphériques et aux corps en croissant.

Les corps en croissant ne présentent pas de mouvements amiboïdes et on ne voit jamais apparaître de flagella sur leurs bords.

4° *Corps hyalins pigmentés irréguliers et corps en rosace.* A ôté des éléments précédents on rencontre dans le sang des paludiques des corps hyalins plus ou moins déformés, immobiles, pigmentés, qui paraissent représenter des formes cadavériques des éléments précédents (A, B, C, fig. 5) et des éléments régulièrement segmentés avec une tache de pigment au centre.

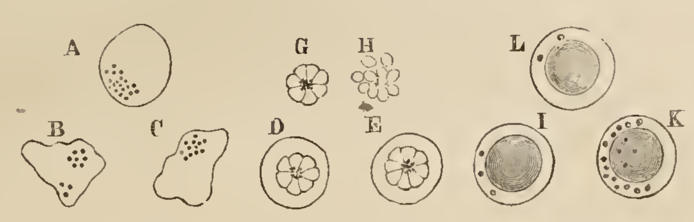


Fig. 5. — A, B, C. Corps hyalins pigmentés immobiles et déformés. — D, E. Éléments segmentés, en rosace, pigmentés au centre. – G, H. Éléments provenant de la segmentation des corps en rosace. — I, K, L. Leucocytes mélanifères dont le noyau a été rendu très apparent par la coloration au carmin. (Grossissement, 1,000 D. environ.)

Cette segmentation en rosace est représentée en D, E, G, H dans la figure 5 qui a été dessinée à Constantine au mois de septembre 1881 ; il s'agissait d'un malade atteint de cachexie palustre avec fièvre quarte, dans le sang duquel on trouvait, à côté des corps sphériques et des corps hyalins pigmentés irréguliers, ces éléments en rosace ; à un moment donné les segments de la rosace deviennent libres.

Si je n'ai pas insisté sur la présence de ces éléments dans le sang de certains paludiques (j'en ai dit un mot à la page 177 de mon Traité des fièvres palustres), c'est que je les considérais comme représentant des formes cadavériques des éléments parasitaires. Nous verrons plus loin qu'un observateur italien attribue à ces corps un rôle important dans l'évolution des parasites du paludisme.

5° *Leucocytes mélanifères.* A côté des éléments décrits ci-dessus, on rencontre presque toujours dans le sang des paludiques, surtout après les paroxysmes fébriles, des leucocytes renfermant des grains de pigment ou leucocytes mélanifères. Les leucocytes mélanifères se distinguent facilement des corps hyalins pigmentés par ce fait qu'ils ont un noyau facile à colorer par le carmin.

Les grains pigmentés plus ou moins gros sont en nombre

très variable dans les leucocytes mélanifères ; tantôt on ne trouve qu'un grain de pigment; tantôt un seul leucocyte en renferme une dizaine et même davantage.

Il paraît évident que le pigment inclus dans les leucocytes provient de la destruction des éléments parasitaires qui eux-mêmes font du pigment en détruisant les hématies. Les grains pigmentés des éléments parasitaires et ceux des leucocytes ont exactement le même aspect; seulement dans les leucocytes ils sont souvent beaucoup plus gros que dans les éléments parasitaires.

Le problème de la mélanémie palustre se trouve résolu en même temps que celui de la nature des parasites du paludisme.

On sait que les leucocytes ont une grande tendance à s'emparer des corps étrangers qui se trouvent dans le sang, corps pulvérulents ou microbes (Metschnikoff, *Revue scientifique*, 1886, p. 683) ; il est donc tout naturel qu'ils s'emparent des débris des parasites du paludisme et des grains pigmentés inclus dans ces derniers. Si le nombre des leucocytes mélanifères s'accroît après les paroxysmes fébriles, cela tient probablement à ce que, sous l'influence de l'augmentation de température de la fièvre, l'activité des leucocytes devient plus grande.

Sur 480 malades atteints des différentes formes du paludisme dont j'ai recueilli les observations en Algérie, j'ai constaté 432 fois l'existence des éléments parasitaires décrits ci-dessus.

La plupart des observations négatives ont été recueillies au début de mes recherches, et se rapportent à des malades qui avaient été soumis à la médication quinique, ou à des cachectiques qui, depuis longtemps, n'avaient pas eu d'accès ; or, dans ces conditions, il est de règle que les éléments parasitaires disparaissent de la grande circulation; les germes qui subsistent, et dont la survie explique la fréquence des rechutes, se cantonnent très probablement dans la rate.

Sur 432 cas dans lesquels l'existence des éléments parasitaires a été constatée, j'ai noté :

Corps sphériques (seuls).	266 fois.
Corps en croissant (seuls).	43 »
Corps sphériques et corps en croissant.	31 »
Corps sphériques et flagella.	59 »
Corps sphériques, en croissant et flagella. . .	33 »
Total	432 fois.

En somme les corps sphériques, seuls ou associés aux autres éléments, ont été observés 389 fois sur 432 ; les corps en croissant seuls ou associés aux autres formes n'ont été observés que 107 fois ; les flagella, toujours associés aux corps sphériques, ont été rencontrés chez 92 malades.

Dans la presque totalité des cas (95 fois sur 107) les corps en croissant ont été observés dans le sang de malades atteints de cachexie palustre ou de fièvre intermittente de récidive.

C'est un peu avant le début des accès de fièvre et au début de ces accès que l'on trouve dans le sang des paludiques les éléments parasitaires en plus grand nombre et sous leurs formes les plus caractéristiques.

Sous l'influence de la médication quinique, les éléments parasitaires disparaissent en général assez rapidement du sang.

J'ai constaté la présence de ces éléments parasitaires, non seulement chez des malades qui avaient contracté la fièvre en Algérie, mais aussi chez des paludiques qui avaient contracté les fièvres en France, en Corse, au Sénégal, à Madagascar, au Tonkin.

En 1882, j'ai fait le voyage d'Italie tout exprès pour rechercher mes parasites dans le sang des paludiques de la campagne romaine. M. le professeur Baccelli, alors ministre de l'instruction publique, voulut bien m'autoriser à faire des recherches à ce sujet dans son service, à l'hôpital San Spirito. J'eus le plaisir de retrouver mes parasites à Rome avec les mêmes formes qu'en Algérie, et d'attirer l'attention de M. Marchiafava sur ces éléments qu'il ne connaissait pas, et dont la nature parasitaire lui paraissait alors très discutable.

Les éléments décrits ci-dessus ne se rencontrent jamais en dehors du paludisme.

Dès 1880, j'étais arrivé à cette conclusion que les corpuscules sphériques ou en croissant et les filaments mobiles du sang des paludiques étaient de nature parasitaire, qu'ils représentaient les différents états d'un même parasite, et que ce parasite était la cause des accidents du paludisme.

Mes premières descriptions du parasite du paludisme furent en général accueillies avec beaucoup de scepticisme. L'hématozoaire polymorphe décrit par moi s'éloignait beaucoup des microbes pathogènes connus; on ne savait où le classer, on trouva

plus commode de mettre en doute les faits que j'annonçais.

J'avais la conviction d'avoir bien vu les éléments parasitaires du sang des paludiques. Aussi j'attendis avec confiance que d'autres observateurs vinssent confirmer les faits que j'avais annoncés ; cette attente n'a pas été trompée.

Dès la fin de 1880, j'avais communiqué à M. le Dr Richard, aujourd'hui professeur agrégé au Val-de-Grâce, les principaux résultats de mes recherches sur les parasites du paludisme, en le priant de les contrôler. M. Richard était alors médecin traitant à l'hôpital militaire de Philippeville (province de Constantine), et par conséquent dans de très bonnes conditions pour observer le paludisme, car si la ville de Philippeville est saine, ses environs sont encore très insalubres, et le nombre des paludiques est toujours grand à l'hôpital de Philippeville.

M. le Dr Richard m'écrivit bientôt qu'il avait réussi à retrouver dans le sang des paludiques de Philippeville les parasites observés à Constantine, et j'eus l'occasion à plusieurs reprises d'aller m'assurer par moi-même que les éléments parasitaires retrouvés par M. Richard étaient identiques à ceux que j'avais décrits.

M. Richard a résumé ses recherches dans un article qui a paru dans la *Revue scientifique* du 27 janvier 1883. M. Richard décrit très bien les différents aspects sous lesquels les éléments parasitaires se présentent dans le sang des paludiques, et il conclut ainsi : « Aujourd'hui, après une année de recherches, nous demeurons fermement convaincu que M. Laveran est dans le vrai et que le microbe réel de l'impaludisme a été découvert par lui. »

Beaucoup de médecins militaires ont suivi mes recherches à l'hôpital militaire de Constantine ou celles de M. Richard à l'hôpital militaire de Philippeville, et ont pu observer avec nous les hématozoaires du paludisme.

Plusieurs de mes collègues de la médecine militaire ont réussi à retrouver les parasites du paludisme en Algérie ou au Tonkin, et ont bien voulu m'en informer.

M. le Dr Maurel, médecin principal de la marine, a écrit dans un travail en cours de publication sur l'étiologie du paludisme, qu'il n'avait pas réussi à retrouver les parasites décrits par moi

(*Contrib. à l'étiologie du paludisme.* Arch. de Médecine navale, 1887. p. 207) ; lors d'un voyage qu'il a fait récemment à Paris M. Maurel a bien voulu venir me voir ; nous avons examiné ensemble le sang d'un malade qui avait contracté les fièvres à Madagascar, et j'ai eu le plaisir de montrer à ce distingué confrère les éléments parasitaires du paludisme, notamment un corpuscule sphérique muni d'un flagellum. M. Maurel a bien voulu me dire en me quittant qu'il partait convaincu de l'existence de mes parasites.

J'ai été assez heureux aussi dans ces derniers temps pour montrer quelques éléments parasitaires du sang d'un paludique à M. le Dr Roux, dans le laboratoire de M. Pasteur. M. le Dr Roux pense comme moi que la nature parasitaire de ces éléments et notamment celle des flagella ne saurait être mise en doute.

C'est en Italie et en Amérique qu'ont été publiés les principaux travaux de contrôle des miens, après ceux de Richard, et cela se comprend; les médecins italiens et américains peuvent observer le paludisme dans de bonnes conditions et sans se déranger pour ainsi dire, tandis qu'à Paris et dans la plupart des grandes villes de France, d'Angleterre et d'Allemagne, on n'observe que rarement le paludisme et encore sous ses formes les plus atténuées.

A Paris, nous recevons quelquefois dans les hôpitaux militaires des malades qui ont contracté la fièvre palustre aux colonies, mais ces malades sont le plus souvent en bonne voie de guérison, et soumis depuis plus ou moins longtemps à la médication quinique : on est donc placé dans de mauvaises conditions au point de vue de l'observation des parasites du paludisme ; néanmoins j'ai réussi à plusieurs reprises, depuis mon retour d'Algérie, à constater la présence des parasites du paludisme dans le sang de malades qui avaient contracté les fièvres aux colonies.

MM. Marchiafava et Celli ont publié en collaboration plusieurs travaux sur les éléments parasitaires du sang des paludiques.

En 1882, lors de mon voyage à Rome, M. Marchiafava croyait encore que le *bacillus malariæ* décrit par MM. Klebs et Tommasi Crudeli était bien le parasite du paludisme ; sur ma demande, M. Marchiafava voulut bien me montrer quelques-uns de ces

bacilles lors d'une visite que je lui fis à son laboratoire; ces bacilles ne me parurent nullement caractéristiques, ils se trouvaient d'ailleurs dans du sang recueilli depuis plusieurs heures ; dans le sang frais recueilli avec soin à l'abri des poussières et des impuretés qui souillent la peau, je crois pouvoir dire qu'on ne rencontre jamais ces bacilles.

J'ai déjà dit qu'en 1882 j'avais eu l'occasion, à Rome, de montrer à M. Marchiafava les éléments qui me paraissaient être les véritables parasites du paludisme, et que M. Marchiafava n'avait paru accepter mes idées qu'avec beaucoup de réserves. J'ai constaté avec plaisir, en lisant les derniers travaux de MM. Marchiafava et Celli, que ces observateurs avaient abandonné complètement le bacillus malariæ de leur compatriote M. Tommasi Crudeli, et que leurs descriptions des éléments parasitaires du sang des paludiques se rapprochaient beaucoup des miennes.

Il suffit de jeter les yeux sur les figures jointes aux mémoires de MM. Marchiafava et Celli, dont quelques-unes sont reproduites ci-dessous (fig. 6), pour s'assurer que les éléments parasitaires décrits par ces auteurs sont bien ceux dont j'ai signalé la présence dans le sang des paludiques dès 1880 : corps sphériques, corps en croissant et flagella.

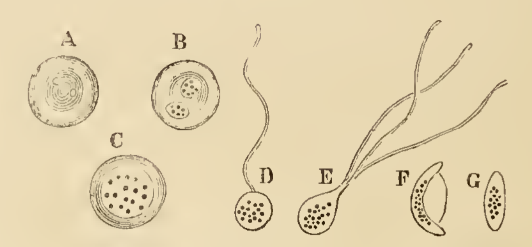


Fig. 6. — A, B, C. Hématies renfermant des plasmodes. — D, E. Corps hyalins pigmentés avec des filaments mobiles. — F. Corps en croissant. — G. Corps ovalaire. (Figures empruntées aux mémoires cités de MM. Marchiafava et Celli.)

A la vérité, MM. Marchiafava et Celli combattent sur plusieurs points les opinions que j'ai émises, mais il s'agit surtout d'une divergence dans l'interprétation des faits; sur les faits eux-mêmes, le désaccord entre les auteurs italiens et moi se réduit, ce me semble, à peu de chose; les recherches de MM. Marchiafava et Celli confirment les miennes, bien que ces auteurs

s'efforcent de démontrer le contraire. Il est à remarquer que M. Marchiafava ne parle nulle part des observations que nous avons faites ensemble à l'hôpital San Spirito.

MM. Marchiafava et Celli insistent beaucoup sur les corps sphériques de petit volume auxquels ils ont donné le nom de *plasmodes*. D'après eux, ces corpuscules, qui se trouveraient inclus dans les hématies, seraient les véritables parasites du paludisme, tandis qu'il ne faudrait voir dans les flagella que des prolongements sarcodiques, émanés de ces corps.

MM. Marchiafava et Celli affectent de croire que pour moi les flagella sont les vrais parasites du paludisme, et ils m'objectent la rareté de ces flagella dans le sang. Si j'ai avancé et si je soutiens encore que les flagella représentent les formes les plus parfaites des parasites du paludisme, je n'ai jamais méconnu l'importance des corps sphériques que MM. Marchiafava et Celli désignent sous le nom de *plasmodes;* j'ai toujours dit, au contraire, que ces formes étaient de beaucoup les plus communes dans le sang des paludiques, et j'ai toujours soutenu que les corps sphériques de petit, de moyen ou de gros volume, les corps en croissant et les filaments mobiles, n'étaient que des formes différentes du parasite du paludisme.

MM. Marchiafava et Celli ont prétendu à tort que je n'avais pas observé les corps sphériques de très petit volume qui ne renferment pas de pigment; j'ai vu et décrit ces corpuscules dès 1881. La figure 1, qui est la reproduction exacte d'un dessin fait à Constantine au mois d'octobre 1881, montre, en B et C, deux hématies auxquelles sont accolés des corpuscules hyalins non pigmentés. D'ailleurs, entre ces corpuscules et les corps sphériques hyalins pigmentés, de petit, de moyen ou de gros volume, il y a toute une série de formes intermédiaires, et il est bien évident qu'il s'agit des différentes phases de développement du même parasite; cela ressort d'ailleurs des figures publiées par MM. Marchiafava et Celli eux-mêmes; j'ai signalé aussi, avant les observateurs italiens, les mouvements amiboïdes de ces éléments.

MM. Marchiafava et Celli pensent que les corps sphériques de petit volume, qu'ils désignent sous le nom de plasmodes, pénètrent dans l'intérieur des hématies et ne leur sont pas seulement accolés. La grande élasticité des hématies et leur faible épaisseur

permettent difficilement de comprendre que des éléments parasitaires aussi volumineux que ceux du paludisme puissent venir s'y loger comme des charançons dans des grains de blé. Il est bien plus probable que les hématies se dépriment seulement au niveau du point d'implantation des parasites; on comprend encore bien moins, dans cette hypothèse, qu'à côté des éléments accolés aux hématies, on en rencontre d'autres, à tous les degrés de leur évolution, libres dans le plasma sanguin. M. le Dr Richard, qui avait émis le premier l'opinion que défendent aujourd'hui MM. Marchiafava et Celli, s'est rallié plus tard à la mienne. En tous cas, que les corps sphériques s'accolent seulement aux hématies, comme je le crois, ou qu'ils s'y creusent une cavité après avoir perforé la couche externe, comme le veulent MM. Marchiafava et Celli, ce n'est pas là un désaccord bien important.

MM. Marchiafava et Celli, après avoir contesté pendant longtemps l'existence des flagella, ont reconnu que ces éléments se rencontraient dans le sang des paludiques, et ils les ont même représentés d'une façon très exacte (fig. 6); mais la rareté de ces éléments leur enlèverait, suivant eux, beaucoup de leur importance. Je suis persuadé que la rareté des flagella n'est qu'apparente et qu'elle tient surtout aux difficultés de l'observation; malgré ces difficultés, sur lesquelles j'ai insisté à plusieurs reprises, je suis arrivé à constater la présence des flagella dans le sang de 92 malades sur 480. Quant à l'opinion qui veut faire des flagella de simples prolongements sarcodiques, elle me paraît tout à fait insoutenable, et je suis étonné qu'elle ait été admise par des auteurs qui avaient observé les mouvements si vifs, si variés de ces flagella, qui finissent d'ailleurs par se détacher des corps sphériques pour se mouvoir en liberté dans le sang. Ces éléments me paraissent être, au contraire, les plus caractéristiques parmi les éléments parasitaires du sang des paludiques, et je persiste à croire qu'ils représentent la phase la plus parfaite de l'évolution de ces êtres.

Golgi a publié en 1886 un travail intéressant sur les éléments parasitaires du sang des paludiques. Les recherches de Golgi ont été faites à Pavie, et ont porté principalement sur des malades atteints de fièvre quarte. Golgi a trouvé dans le sang de presque tous les malades examinés les corpuscules hyalins que j'ai

signalés dans mes premières communications sous la dénomination de corps n° 2, et qui sont décrits plus haut sous le nom de corps sphériques. Golgi a constaté les mouvements amiboïdes de ces éléments, et il reconnaît que les *plasmodes* de MM. Marchiafava et Celli ne sont que le premier degré de développement des corpuscules pigmentés. Les figures qui accompagnent le travail de Golgi montrent bien que cet observateur a retrouvé à Pavie, dans le sang de ses malades, des éléments parasitaires identiques à ceux que j'ai observés à Constantine en 1880. Les corps hyalins sphériques doués de mouvements amiboïdes, les corps en croissant ou ovalaires sont exactement représentés (A, B, fig. 7). Golgi dit avoir trouvé, dans la plupart des cas, un rapport exact entre la quantité des organismes parasitaires et l'intensité des accès de fièvre.

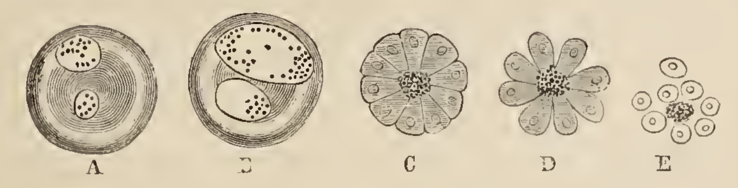


Fig. 7. — A, B. Corps sphériques ou plasmodes accolés à des hématies. — C, D, E. Corps sphériques ou plasmodes en voie de segmentation. (D'après Golgi. Sulla infezione malarica. *Archivio per le scienze mediche*, 1886.)

Golgi a beaucoup insisté sur la forme régulièrement segmentée ou en rosace qui se rencontre parfois dans le sang des paludiques (fig. 7, C, D, E); d'après lui, ces corps joueraient un rôle important dans l'évolution des parasites du paludisme. Les éléments arrondis résultant de la segmentation représenteraient les corps sphériques à l'état naissant. Ainsi que j'ai eu l'occasion de le dire plus haut, ces éléments régulièrement segmentés n'avaient pas échappé à mon observation; si je ne les ai pas décrits plus longuement, c'est que je les considérais comme des formes régressives des corps sphériques, et que d'ailleurs je craignais de compliquer encore la description déjà longue des éléments parasitaires du paludisme. L'interprétation de Golgi relative à la nature de ces éléments et à l'importance de leur rôle doit attirer sur eux l'attention des observateurs.

Golgi ne paraît pas avoir observé les flagella.

Plusieurs observateurs américains ont publié, dans ces deux

dernières années, des travaux importants sur les parasites du paludisme, travaux qui confirment les miens et qui viennent leur donner une consécration extrêmement précieuse. Je suis heureux de trouver l'occasion de remercier MM. Sternberg, Councilman et W. Osler d'avoir bien voulu prendre la peine de vérifier les faits que j'avais annoncés, et de m'avoir rendu pleine et entière justice quant à la priorité de mes travaux. Ces observateurs, qui avaient accueilli tout d'abord avec beaucoup de scepticisme mes descriptions des parasites du paludisme, sont aujourd'hui des partisans convaincus de ces parasites, et ils ne mettent plus en doute ni leur existence dans le sang, ni leur rôle dans la pathogénie des accidents du paludisme.

Sternberg avait entrepris en 1881, à la Nouvelle-Orléans, des recherches pour vérifier celles de MM. Tommasi Crudeli et Klebs; il était resté dans le doute relativement au rôle assigné par ces observateurs au bacillus malariæ; en 1884, il n'avait pas non plus beaucoup de confiance, dit-il, dans les éléments parasitaires que je venais de décrire. Sur ces entrefaites, Sternberg alla à Rome; il vit dans le laboratoire de M. Marchiafava les éléments parasitaires dont j'avais signalé l'existence dans le sang des paludiques, et il revint en Amérique persuadé que ces parasites étaient bien la cause, recherchée depuis si longtemps, des accidents du paludisme; il ne tarda pas à observer par lui-même, à Baltimore, ces parasites du paludisme.

Sternberg ne met pas en doute que les corps hyalins décrits par MM. Marchiafava et Celli sous le nom de plasmodes soient les mêmes éléments que les corps sphériques décrits dans mes premiers travaux sous le nom de corps n° 2; son témoignage est d'autant plus important qu'il a vu à Rome les préparations de MM. Marchiafava et Celli.

Sternberg conclut ainsi : « Je ne puis douter que les corps décrits par Laveran dans le sang des paludiques soient de vrais parasites... Si cela arrive à être démontré, ce sera un nouvel exemple de ce fait qu'on arrive souvent à la vérité à travers une série d'erreurs, et que les découvertes exactes sont quelquefois accueillies avec un scepticisme absurde parce qu'elles ne cadrent pas avec les idées reçues, pendant que les pseudo-découvertes qui s'accordent avec les opinions courantes sont acceptées de tous, bien qu'elles reposent sur un très petit nombre de preuves.

En 1885, Councilman et Abbot, dans une étude sur l'anatomie pathologique du paludisme, avaient mis en doute la nature parasitaire des éléments décrits par moi dans le sang des paludiques; leurs recherches avaient été faites sur le cadavre et par conséquent dans de très mauvaises conditions au point de vue de l'examen de ces éléments qui se déforment rapidement après la mort : on ne trouve plus sur le cadavre, au bout de vingt-quatre heures et même de douze heures, que des corps hyalins pigmentés irréguliers mélangés aux leucocytes mélanifères, avec lesquels il est facile de les confondre.

Depuis lors, Councilman a recherché les éléments parasitaires dans le sang frais, et il a réussi à les retrouver; il a vu, notamment, les flagella 11 fois sur 80 cas.

W. Osler, professeur de clinique médicale à l'Université de Philadelphie, a fait récemment une importante communication à la Société de Médecine de Philadelphie sur les hématozoaires de la malaria. W. Osler avait étudié précédemment, avec beaucoup de soin, les éléments normaux du sang, comme l'attestent trois lectures très intéressantes sur différents points de la physiologie des corpuscules du sang, faites par lui en 1886; il était donc bien préparé pour l'étude d'éléments parasitaires qui vivent dans le sang et qui donnent lieu à des altérations des éléments normaux. Comme Sternberg et Councilman, Osler accueillit tout d'abord avec un grand scepticisme mes descriptions des parasites du paludisme, surtout ce qui était relatif aux flagella; l'existence de ces éléments dans le sang lui paraissait, dit-il, invraisemblable; il entreprit cependant des recherches dans le but de contrôler mes travaux, et il ne tarda pas à se convaincre de l'exactitude de mes descriptions.

Sur 70 malades atteints des différentes formes du paludisme qui ont été examinés par W. Osler, les éléments parasitaires ont été constatés chez 63; 7 fois seulement l'examen du sang a été négatif, et il s'agissait, en général, de malades qui avaient été soumis, avant l'examen, à la médication quinique. Dans les formes aiguës du paludisme, Osler a rencontré le plus souvent les corpuscules hyalins non pigmentés ou pigmentés qui sont décrits plus haut sous le nom de corps sphériques, et que j'avais désignés autrefois sous le titre de corps n° 2; les corps en croissant ont été rencontrés presque toujours chez des individus

atteints de cachexie palustre ou du moins de fièvre intermittente de récidive. Cela est conforme à ce que j'ai observé.

Les flagella ont été rencontrés dans 7 cas (6 chroniques, 1 aigu) (fig. 8).

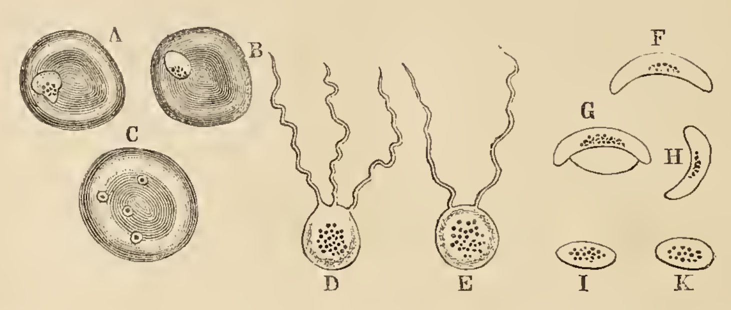


Fig. 8. — Quelques aspects des éléments parasitaires du sang des paludiques, d'après W. Osler. — A, B, C. Hématies auxquelles sont accolés des corps sphériques pigmentés de petit volume. — D. E. Corps sphériques pigmentés avec des filaments mobiles. — F, G, H. Corps en croissant. — I, K. Corps ovalaires.

La forme en rosace, sur laquelle Golgi a attiré l'attention, a été rencontrée dans 6 cas.

Au point de vue de la relation des éléments parasitaires avec les paroxysmes de la fièvre, Osler est arrivé aux mêmes conclusions que moi ; c'est avant les accès et à la période initiale que les éléments parasitaires se trouvent en plus grand nombre dans le sang, mais il y a des exceptions à cette règle.

La quinine fit disparaître invariablement les éléments parasitaires du sang chez les malades d'Osler, dans les formes aiguës plus rapidement que dans les formes chroniques ; c'est également ce que j'ai observé.

Osler appelle l'attention sur la concordance qui existe entre la description que j'ai donnée des parasites du paludisme et les descriptions qui en ont été faites ultérieurement par Richard, Marchiafava et Celli, Councilman, Golgi et par lui-même ; enfin il consacre un chapitre très intéressant de sa communication à la nature des éléments parasitaires du sang des paludiques, j'y reviendrai plus loin.

Metschnikoff, dans un travail récent que je ne connais que par une courte analyse, annonce qu'il a réussi, lui aussi, à retrouver dans le sang de plusieurs paludiques les parasites que j'ai décrits.

Je ne m'arrêterai pas longtemps à démontrer que les éléments dont j'ai signalé la présence dans le sang des paludiques sont bien des parasites et non des éléments normaux du sang plus ou moins altérés comme l'ont soutenu quelques-uns de mes contradicteurs. Cette objection perd de plus en plus de sa valeur, à mesure que se multiplient les observations confirmatives des miennes. Richard, Marchiafava et Celli, Sternberg, Councilman et W. Osler, après avoir fait une étude prolongée de ces éléments, sont unanimes à reconnaître qu'il s'agit bien de parasites.

On a dit que sous l'influence de la chaleur des prolongements sarcodiques pouvaient se former sur les bords des hématies, et que, peut-être, j'avais décrit ces prolongements sarcodiques sous le nom de filaments mobiles.

Lorsqu'on chauffe le sang à 57°, on voit se produire sur les bords des hématies des boules sarcodiques de formes et de dimensions variables qui sont animées de mouvements browniens, mais ce phénomène bien connu (Ranvier, *Traité technique d'histologie*, p. 189) n'a évidemment rien de commun avec celui auquel on assiste quand on a sous les yeux un corps sphérique pigmenté, muni d'un ou plusieurs flagella; j'ai toujours fait mes observations à Constantine à la température ordinaire du laboratoire et sans me servir de la platine chauffante; d'autre part, les filaments qui s'agitent dans le sang des paludiques et qui sont animés de mouvements extrêmement vifs et variés n'ont aucune ressemblance avec les boules sarcodiques, animées d'un mouvement brownien, qu'on observe dans une préparation de sang chauffé à 57°. La première fois que j'observai les flagella, je n'hésitai pas à admettre qu'il s'agissait de parasites; c'est dire que l'aspect de ces filaments qui s'agitent en tous sens, et qui paraissent exécuter des mouvements en quelque sorte volontaires, est extrêmement caractéristique.

Il paraît évident que les différents éléments parasitaires qui se rencontrent dans le sang des paludiques, représentent les phases successives de l'évolution d'un même parasite.

Les corpuscules sphériques, transparents, non encore pigmentés, qui forment de petites taches claires sur les hématies auxquelles ils sont accolés, constituent vraisemblablement la forme primitive, embryonnaire du parasite; peu à peu ces corps s'accroissent jusqu'à prendre un volume égal ou même un peu

supérieur à celui des hématies; en même temps le nombre des grains de pigment augmente à leur intérieur. Ces corps, qui sont doués de mouvements amiboïdes, vivent à l'état de liberté dans le sérum du sang ou accolés aux hématies, aux dépens desquelles ils se nourrissent et qui leur fournissent le pigment.

Ces corps sphériques paraissent être de petits kystes dans l'intérieur desquels se développent les flagella, qui, à un moment donné, percent l'enveloppe du kyste et, après s'être débattus plus ou moins longtemps, finissent par devenir libres. Les flagella représenteraient par conséquent l'état adulte et parfait du parasite du sang des paludiques.

Les corps en croissant ne sont vraisemblablement que des formes enkystées.

Cette interprétation des faits, admise par Richard, Sternberg, Councilman et Osler, est contestée par MM. Marchiafava et Celli, ainsi que nous l'avons vu plus haut.

J'étais très embarrassé au début de mes recherches pour classer les parasites que je venais de trouver dans le sang; évidemment il ne s'agissait pas de Schizophytes, mais de parasites d'un ordre plus élevé. L'étude des hématozoaires a fait de grands progrès depuis lors et il me paraît beaucoup moins difficile qu'autrefois d'assigner une place à ces parasites.

La fréquence des hématozoaires, chez les animaux, a été signalée par différents naturalistes, notamment par Mitrophanow, en 1883, et par Danilewski (*Matériaux pour servir à la parasitologie du sang.* Archives slaves de biologie, 15 mars 1886); parmi ces hématozoaires, il en est plusieurs qui ont une grande analogie avec les parasites du paludisme, ainsi que W. Osler l'a fait remarquer dans l'article déjà cité.

Dès 1843, Gruby signalait dans le sang de la grenouille la présence d'un organisme muni de flagella, le *Trypanosoma sanguinis;* le *Drepanidium ranarum* de Lankester est évidemment une grégarine; les corps en forme de croissant qui se trouvent dans le sang des paludiques ont une grande ressemblance avec certaines grégarines.

Mitrophanow, en 1883, a découvert dans le sang de la carpe et de la loche des infusoires flagellés qui, à une certaine phase de leur développement, se présentent à l'état de corps amiboïdes sans flagella.

Le Dr Griffith Evans a décrit, en 1880, une maladie qui sévit aux Indes sur les chevaux, les mulets et les chameaux, et qui est connue sous le nom de *Surra* (*Rapport publié par le Gouvernement du Punjab*, 3 décembre 1880, et *Journal vétérinaire*, Londres, 1881-1882, cité par W. Osler, *op. cit.*). Cette maladie, qui a les caractères d'une fièvre rémittente, est occasionnée par des hématozoaires qui ont été décrits d'abord sous le nom de spirilles (Evans) puis sous le nom de *Spirochæta Evansii*, par Steel. Steel et Evans ont réussi à transmettre la maladie aux chiens, aux chevaux et aux mulets.

Le Dr Crookshank pense que l'hématozoaire qui détermine la maladie *Surra*, a la plus grande analogie avec les hématozoaires trouvés chez la carpe et la loche.

En 1879, Lewis a observé, chez les rats de l'Inde, des hématozoaires qu'il croit être identiques à ceux de la maladie *Surra*. Crookshank a retrouvé 25 fois sur 100 le parasite de Lewis dans le sang du rat d'Europe; il s'agit d'un organisme polymorphe qui se présente tantôt sous la forme globuleuse, tantôt sous la forme d'un organisme muni de flagella, tantôt enfin sous la forme de corps demi-circulaires.

Danilewski (*op. cit.*) a trouvé des hématozoaires dans le sang de la grenouille, de la tortue, des lézards et des oiseaux. Les hématozoaires de certains oiseaux ont une grande analogie avec ceux qu'on observe chez les paludiques, comme le prouve le passage suivant de la description de Danilewski :

« Dans le sang de certains oiseaux (par ex. *Laniadæ*) il m'est arrivé de rencontrer des organismes flagellés excessivement mobiles, très étroits; ils offrent une grande ressemblance avec l'*Hæmatozoon* (*Herpetomonas Lewisii* chez le *mus decumanus*). On peut les considérer comme des pseudospirilles dont le bout antérieur est plus épais et moins flexible. On les rencontre à l'état libre dans le plasma sanguin (chez les *Lanius*, *Caracias*), mais ils se développent dans l'intérieur de cette formation sphérique protoplasmatique qui se trouve dans l'intérieur du globule rouge (comme les *Hæmocytozoon*). Arrivés à un certain degré de développement et étant encore dans l'intérieur de ce corps sphérique, ils commencent à s'y mouvoir fortement, rongent sa paroi et se dispersent de tous côtés avec rapidité. Quelquefois, avant d'en

sortir, ils restent pendant un certain temps accolés au corps sphérique, lequel se met fortement en mouvement, et semble muni d'un grand nombre de flagella (plus de 10 à 15); mais bientôt ces derniers se détachent et commencent à se mouvoir indépendamment (pseudospirilles). »

Dans une communication ultérieure, Danilewski a attiré l'attention sur l'analogie qui existe entre ces hématozoaires des oiseaux et les parasites trouvés dans le sang des paludiques.

Mitrophanow a proposé de constituer sous le nom d'*Hematomonas* un nouveau genre pour les hématozoaires polymorphes décrits ci-dessus et W. Osler propose de donner au parasite du paludisme le nom d'*Hematomonas malariæ* avec la définition suivante : Corps plastiques ovoïdes ou globuleux, sans différenciation du protoplasma, contenant des grains de pigment; flagella en nombre variable (de 1 à 4), extrêmement polymorphes (amiboïde, croissants, sporocystes, corps sphériques libres, pigmentés).

MM. Marchiafava et Celli ont donné le nom de *plasmodes* aux éléments sphériques. Dans une publication récente, Metschnikoff critique cette appellation et il rapproche les parasites du paludisme des *coccidies;* il propose de leur donner le nom d'*Hæmatophyllum malariæ.*

En attendant que les naturalistes se mettent d'accord sur le nom qu'il convient de donner à ces parasites, nous pensons qu'on peut adopter celui d'hématozoaires du paludisme.

La relation qui existe entre les hématozoaires que nous avons décrits et les accidents du paludisme ne paraît pas douteuse.

Ces hématozoaires n'ont jamais été rencontrés que chez des individus atteints de paludisme, et on peut dire que lorsqu'on se place dans des conditions favorables à l'observation, leur présence est constante dans le sang des malades atteints des différentes formes de paludisme.

Ces hématozoaires ont été observés chez des paludiques qui avaient contracté la fièvre dans les régions les plus variées du globe ; on les a retrouvés à Rome, au Tonkin, en Amérique: ils se présentent chez les paludiques venant de Chine, de Madagascar ou du Sénégal exactement avec les mêmes caractères que chez les paludiques de l'Algérie.

Le développement de ces parasites dans le sang se lie d'ailleurs intimement à la formation du pigment, et tous les auteurs s'accordent aujourd'hui à reconnaître que la mélanémie est une lésion caractéristique du paludisme.

C'est avant les paroxysmes fébriles que les hématozoaires se trouvent en plus grand nombre dans le sang.

Le spécifique du paludisme, le quinquina, fait rapidement disparaître les hématozoaires, au moins de la circulation générale, en même temps qu'il guérit la fièvre.

Ajoutons enfin qu'on a réussi, à plusieurs reprises, à transmettre la fièvre palustre d'homme à homme, en injectant dans les veines d'un individu non suspect de paludisme une petite quantité de sang pris sur un paludique.

Il est regrettable qu'on ne puisse pas soumettre l'hématozoaire du paludisme à l'expérimentation sur les animaux, ce qui faciliterait singulièrement son étude; jusqu'ici on n'a trouvé aucun animal susceptible de contracter la fièvre palustre, et dans le sang duquel on pût cultiver l'hématozoaire du paludisme.

Il serait intéressant de rechercher la présence des hématozoaires dans le sang des animaux qui vivent dans les marais fébrigènes ou à leur voisinage et particulièrement dans le sang des batraciens, des poissons et des oiseaux; je regrette de n'avoir pas songé à faire cette étude alors que j'étais en Algérie; mais à cette époque, l'histoire des hématozoaires était beaucoup moins avancée qu'elle ne l'est aujourd'hui, et c'est seulement en lisant les travaux de Danilewski que l'idée de ces recherches m'est venue.

En résumé, il paraît à peu près démontré aujourd'hui que les hématozoaires dont j'ai signalé la présence dans le sang des paludiques sont les véritables parasites du paludisme, mais l'étude de ces parasites est bien loin d'être achevée; une question s'impose notamment à l'attention, celle de rechercher sous quelle forme ces parasites se trouvent dans le milieu extérieur. Il est à désirer que les savants Français ne se désintéressent pas de cette étude commencée par un de leurs compatriotes, et qu'ils ne laissent pas aux observateurs étrangers l'honneur de la terminer.

BIBLIOGRAPHIE

— A. Laveran. Communications à l'Académie de médecine sur les parasites du sang dans le paludisme. *Séances du 23 novembre* 1880, *du* 28 *décembre* 1880 *et du* 25 *octobre* 1881.

— Du même. Communications à l'Académie des sciences sur le même sujet. *Séances du* 24 *octobre* 1880 *et du* 23 *octobre* 1882.

— Du même. Communications à la Société médicale de hôpitaux sur le même sujet. *Séances des* 24 *décembre* 1880, 28 *avril* 1882 *et* 24 *juillet* 1885.

— Du même. Nature parasitaire des accidents de l'impaludisme, description d'un nouveau parasite trouvé dans le sang des malades atteints de fièvre palustre. *Paris*, 1881.

— Du même. De la nature parasitaire de l'impaludisme. *Revue scientifique du* 29 *avril* 1882.

— Du même. Traité des fièvres palustres. *Paris*, 1884.

— Richard. Communication à l'Académie des sciences sur les parasites de l'impaludisme. *Séance du* 20 *février* 1882.

Du même. Le parasite de l'impaludisme. *Revue scientifique*, 1883, p. 113.

— E. Marchiafava et A. Celli. Sur les altérations des globules rouges dans le paludisme et sur la genèse de la mélanémie. *R. Acc. de Lincei. Roma*, 1884.

— Des mêmes. Nouvelles recherches sur le paludisme. *Fortschritte der Medizin*, 1885, *et Annali di agricoltura*, 1885 *et* 1886.

— Des mêmes. Recherches sur le paludisme. *B. de l'Ac. romaine*, 1887.

— C. Gerhardt. Inoculation de la fièvre intermittente. *Zeits. f. Klin. med.*, *Band VII*, p. 372.

— Chassin. Sur l'inoculation de la fièvre intermittente. *Thèse Paris* 1885.

— Councilman et Abbot. Contribution à la pathologie du paludisme. *Americ. journ. of. med. Sciences*, April 1885.

— Councilman. Sur certains éléments trouvés dans le sang des sujets atteints de fièvre intermittente. *Assoc. of. Americ. Physic.*, 18 juin 1886.

— P. Foa. Di un modo di conservare il sangue dei malarici. *Rendiconte dell' Accademia medica di Torino*, 1886.

— Tommasi Crudeli. Il plasmodium malariœ di Marchiafava, Celli et Golgi. *Rendiconti dell' Accademia dei Lincei*, 1886.

— G. Sternberg. Le parasite du paludisme de Laveran. *The med. Record. New-York* 1886, *nos du* 1er *et du* 8 *mai*.

— Golgi. Sur l'infection malarique, *Archivio par le Scienze mediche vol. X, n°* 4, 1886, *et Gazzetta degli ospedali*, 1886.

— Danilewski. Matériaux pour servir à la parasitologie du sang. *Archives slaves de biologie*, 1886, *et Centralblatt die med. Wiss.*, 1886, *n.* 41-42.

— W. Osler. Des hématozoaires du paludisme. Communication à la Société pathologique de Philadelphie. *The British med. journ.*, 1887, *p.* 556.

— Metschnikoff. Contribution à l'histoire du paludisme. *Russkaja médicina*, 1887, *n.* 12, *p.* 207. *Analyse in Centralblatt f. Bac.*, 1887, *p.* 624.

SUR LES PRÉTENDUES STATISTIQUES DE LA RAGE

Par le Dr N. GAMALÉIA

Directeur adjoint de l'Institut bactériologique d'Odessa.

Quand la méthode *scientifique* de prophylaxie rabique a été appliquée au traitement des mordus et est entrée ainsi sur le domaine médical, elle a été jugée par les médecins d'après leurs moyens habituels, c'est-à-dire par la statistique.

Mais la pathologie rabique a été, jusqu'à ces derniers temps, si encombrée de préjugés populaires et de superstitions médicales que beaucoup de cas de rage ont été méconnus. D'autres sont restés inconnus, et le dénombrement des cas réels de rage a présenté, tout d'abord, une première difficulté par-dessus laquelle on a bravement sauté sans même essayer de la résoudre.

De plus, comme, dans les problèmes complexes, les convictions se forment souvent, non pas d'après la logique et les faits, mais d'après les idées préconçues, les statistiques rabiques ont été interprétées selon les préjugés des auteurs qui les ont faites ou consultées. Nous voudrions essayer de porter quelque lumière sur cette face de la question, et pour cela, nous allons relever quelques-uns des sophismes produits sur cette matière.

Les statistiques de la rage concernent : la durée de l'incubation, la mortalité chez les mordus, et le nombre annuel de décès rabiques.

I. — LA DURÉE DE L'INCUBATION

On sait quelle confusion règne dans les esprits au sujet des durées d'incubation rabique. Il y en a de longues, il y en a de courtes, et chacun, dans la discussion, est naturellement allé à celles qui lui convenaient le mieux. Ainsi M. Pasteur ayant dit, au sujet du jugement à porter sur ses premiers résultats, que la grande mortalité par la rage tombe, pour les morsures faites par les chiens, sur les premiers deux mois après l'infection,

on lui a opposé plusieurs cas connus d'une incubation beaucoup plus longue[1].

Les deux opinions s'appuient toutes deux sur des faits, mais les opposer l'une à l'autre, c'est confondre la règle et l'exception,

Pour s'en convaincre, il suffit d'étudier de près l'une quelconque des statistiques publiées sur la rage, par exemple, la plus importante, récemment publiée par M. Bauër[2].

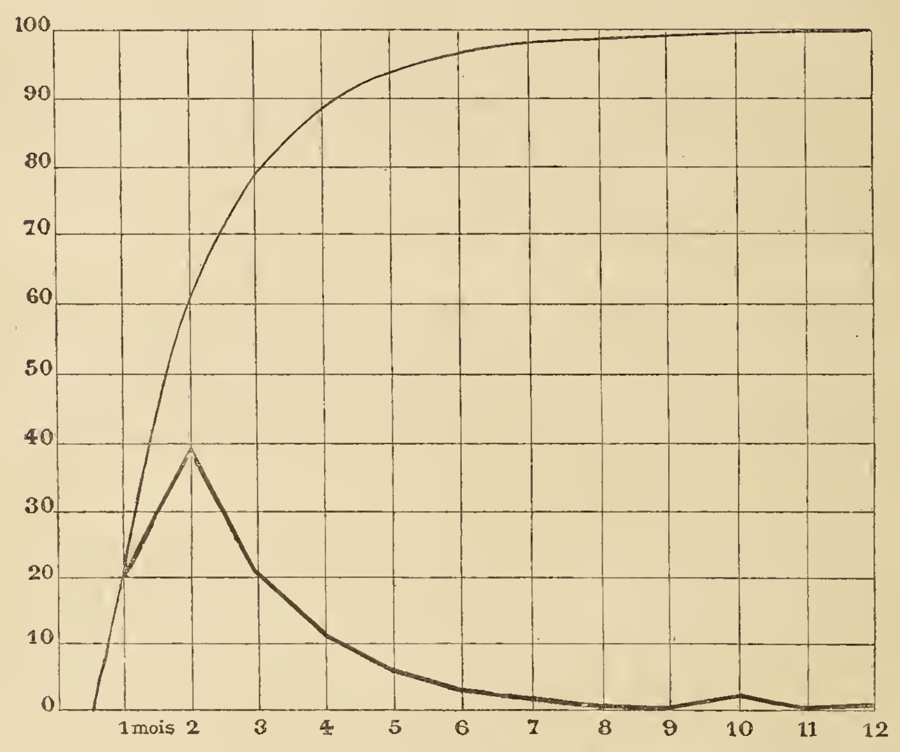


Fig. 1. — Courbe de la mortalité rabique.

La ligne fine donne la répartition des cas de rage dans les mois qui suivent le jour de la morsure. Ainsi, après un mois, il y a déjà 21 pour 100 des cas qui ont éclaté, après 2 mois, 60 pour 100 et ainsi de suite.

La ligne brisée donne la différence de deux ordonnées consécutives de la courbe, ou bien le chiffre des cas qui éclatent dans chacun des mois consécutifs à la morsure. Ainsi il y a 21 pour 100 des cas qui apparaissent le premier mois, environ 38 pour 100 le second, et ainsi de suite.

Les 510 cas rassemblés par ce savant donnent, pour la distribution de la mortalité rabique, la courbe ci-dessus, dans laquelle,

1. Ces cas, empruntés à la thèse de M. Wallet (Notes sur la rage, Paris, 1884), ont souvent figuré dans la discussion, sans qu'aucun des savants qui les ont cités ait indiqué la source à laquelle ils ont puisé.

2. *Munchener med. Woch.*, nos 36-39, 1886. Voir en outre ces Annales, p. 254.

pour chacun des mois écoulés depuis la morsure, on trouve le nombre des mordus devenus malades et morts pendant le mois.

Et cette courbe coïncide avec les résultats de toutes les autres statistiques (Bouley, Brouardel, Reder, Dollan).

On voit que c'est le deuxième mois qui comporte le plus de morts rabiques.

Après 3 mois, les quatre cinquièmes des cas de rage qui doivent éclater ont déjà fait leur apparition. Les autres s'échelonnent ensuite sur des périodes plus longues, et y deviennent évidemment d'autant plus rares qu'elles sont plus longues. Il s'ensuit donc, avec une logique rigoureuse, que déjà après le deuxième mois on peut juger des résultats de la méthode préventive [1].

II. — LA MORTALITÉ PARMI LES MORDUS

La façon dont a été traitée la question relativement simple de la durée de l'incubation, ne laisse guère espérer une solution raisonnable du problème beaucoup plus compliqué de la mortalité par rage. Les statistiques de la mortalité rabique sont très variables, et nous verrons bientôt qu'il ne peut en être autrement. Pourtant, ce qu'on peut remarquer de suite, c'est-à-dire à première vue, c'est que toutes les statistiques donnent un chiffre de mortalité beaucoup plus élevé que celles de M. Pasteur.

La conclusion semble s'imposer. Mais c'est qu'on ne compte pas avec l'esprit de système, et il est très intéressant, au point de vue psychologique, de voir par quels raisonnements on échappe à cette conclusion.

Les raisonnements produits se résument en celui-ci :

« La réceptivité pour la rage est très faible chez l'homme, comme l'a démontré la statistique de Hunter. Cette statistique

1. Nous avons vu, p. 254 de ces Annales, que la moyenne arithmétique des durées d'incubation, calculée par M. Bauër, est de 72 jours. Mais le mode de calcul employé par ce savant donne trop d'importance ralative aux cas d'incubation très longue. Il vaudrait mieux prendre le centre de gravité de l'aire de la courbe de la mortalité de la figure, et on trouve alors des chiffres inférieurs à ceux de M. Bauër, et qui tombent plus ou moins près de deux mois, suivant qu'on veut pousser l'approximation plus ou moins loin, en faisant entrer dans le calcul la totalité de l'aire, ou en négligeant les portions les plus éloignées de l'origine.

donne 5 % de morts pour les personnes mordues par des chiens indubitablement enragés.

« Or, parmi les vaccinés, on trouve des personnes non mordues; parmi les mordus, beaucoup n'ont pas été mordus par des chiens enragés ; parmi ceux qui ont été mordus par des chiens indubitablement enragés, beaucoup l'ont été à travers les habits ; parmi ceux qui ont été mordus sur les parties nues, beaucoup ont été cautérisés. Il s'ensuit que le petit nombre des morts chez M. Pasteur correspond parfaitement au petit nombre de ceux qui devraient mourir sans le traitement. Entre les 3 % de morts que M. Pasteur accuse dans certains cas, et les 5 % de la statistique de Hunter, il n'y a vraiment pas place pour tant d'enthousiasme. »

Constatons d'abord qu'il n'y a pas de *statistique de Hunter*. Hunter n'a cité qu'un cas exceptionnel où, sur 21 personnes mordues, une seule est morte. Telle est l'origine de cette mortalité de 5 % si souvent citée, parce qu'elle donne le chiffre le plus faible. Si on s'adresse à des statistiques véritables, on trouve des nombres beaucoup plus élevés : 16 % chez Leblanc, 20 % chez Faber, 12 % dans la statistique de Vienne, etc.

C'est à ces nombres qu'il aurait fallu appliquer l'art délicat du *distinguo* dont fait preuve le raisonnement précédent. Mais combien il eût été plus facile, si on avait voulu tabler sur des données rigoureusement scientifiques, de faire le calcul suivant :

Depuis l'origine du traitement jusqu'au 1er avril 1887, il y a eu, à l'institut Pasteur, 33 personnes mordues à la tête par des animaux incontestablement enragés (*Tableau A. Certitude absolue de rage*). De ce nombre, 3 sont mortes.

D'un autre côté, la statistique de Leblanc donne 16 % de mortalité pour toutes sortes de blessures. Un calcul aussi simple que rigoureux montre d'ailleurs que les morsures à la tête sont au moins cinq fois plus graves que les autres. La mortalité pour ces morsures à la tête devrait donc être de 80 % [1] pour cette statistique; celle de l'Institut nous donne 9 %. Peut-il y avoir quelque doute pour ce genre de morsures, et si la méthode est bonne dans ces cas périlleux, comment ne le serait-elle pas pour les autres?

1. M. Brouardel donne 88 %.

III. — FRÉQUENCE DES CAS DE RAGE EN FRANCE

On a encore porté l'appréciation de la méthode sur un autre terrain, en calculant le nombre des cas de rage en France.

On a dit : « le nombre annuel moyen des morts par rage en France est de 25 ou 30. Il y en a eu aussi 30 dans l'année 1886, pendant laquelle tant de mordus ont afflué au laboratoire de M. Pasteur. Par conséquent, les vaccinations sont inefficaces ».

Cette argumentation, qui a eu beaucoup de succès[1], est tout aussi illogique qu'inexacte.

Illogique, puisqu'on compare des termes tout à fait différents : la moyenne *officielle* à la statistique *personnelle* de M. Pasteur.

Inexacte surtout, car on compare à des chiffres précis des chiffres fournis par des statistiques officielles qui ne prouvent que l'inefficacité des circulaires ministérielles.

L'étude de ces statistiques est curieuse à ce point de vue.

Relevons-y d'abord des écarts de chiffres vraiment singuliers. En 1852, 14 départements seulement ont répondu à l'enquête, et ont accusé 46 morts par rage. En 1853, il y en a eu 11 avec 37 morts. En 1854, 8 avec 21 morts. C'est à peu près 3 morts par département pendant cette période. Arrive l'impôt sur les chiens. En 1855, 62 départements répondent et n'accusent que 21 morts. En 1856, il y a 77 réponses avec 20 morts et ainsi de suite ; cette fois, c'est environ un mort par trois départements.

De 1856 à 1868, le chiffre accusé des morts suit une gradation lente jusqu'aux environs de 60 ou 70, quoique le nombre des départements qui répondent aux circulaires augmente peu. Il y en a pourtant 8 qui n'ont donné aucune réponse de 1863 à 1868, et parmi eux des départements qui, « de notoriété publique, dit Bouley, sont très féconds en accidents rabiques, comme par exemple la *Seine*, le *Rhône* et la *Seine-et-Oise* ».

« Il faut bien reconnaître, continue en effet Bouley, que les renseignements recueillis par l'enquête semblent être bien moins l'expression de la réalité de tous les faits de rage qui ont pu se

1. Ainsi, tout récemment M. Frisch la reproduit dans sa brochure.

produire, que des soins que les autorités locales ont mis à les recueillir et à les transmettre à l'autorité centrale. »

Cette période incomplète de 1850 à 1868 donne encore une mortalité moyenne de 53 morts par rage, et c'est la meilleure période de l'enquête. La guerre de 1870 suspend à la fois la recherche et l'envoi des documents. En 1870, par exemple, la statistique ne signale que 6 morts par rage. De 1869 à 1876, la moyenne est de 16 par an. En la fondant avec la moyenne précédente, on trouve cette fameuse moyenne de 28 par an, si souvent citée avec respect comme un texte d'évangile[1].

Que conclure, sinon que pour certaines personnes, la statistique est un écho complaisant duquel on peut tirer la réponse qu'on souhaite, à la condition de lui adresser habilement sa demande.

IV. — CONCLUSIONS. — RAGE DES LOUPS

Ainsi, nous voyons que dans ces trois questions capitales, l'appréciation statistique a non seulement fourni des données inexactes, mais a abouti partout à des conclusions contraires à la vérité. Pourtant, si on voulait connaître cette vérité, rien ne serait plus facile ; il n'y a qu'à s'adresser à la rage des loups qui, seule, donne des statistiques très concordantes, des chiffres assez grands et des détails précis.

Ainsi, les statistiques de Renauld (254 cas), de Vallet (395 cas), de du Mesnil (342 cas), de Bombarda (168 cas), la mienne (137 cas), ont toutes donné la même mortalité de 62 °/₀ (entre 60 et 64).

Or, si on additionne tous les cas de vaccinations, on trouvera :

Paris . . .	52	cas avec	9	morts.
Odessa . .	46	» »	8	—
Moscou. .	18	» »	2	—
Samara. .	4	» »	0	—
Total :	120	cas avec	19	morts.

1. Le piquant de l'affaire, c'est que l'administration, de qui venaient les statistiques, n'y ajoutait aucune foi, et, dans une discussion au Corps législatif (voir *Proust*) évaluait à 200 le nombre des cas annuels de morts par rage en France.

et ici nous avons compté tous les insuccès, même les mordus morts pendant le traitement.

Si l'on ne compte que ceux qui sont morts après la fin des vaccinations, on aura :

Paris . . .	50	cas	avec	7	morts.
Odessa. .	39	»	»	1	—
Moscou. .	16	»	»	0	—
Samara. .	4	»	»	0	—
Total :	119	cas	avec	8	morts.

Les nombres sont assez grands et la différence entre la mortalité des vaccinés et des non vaccinés est assez considérable pour mettre hors de doute l'efficacité des vaccinations.

On pourrait de même ne prendre que les morsures faites par des loups à la tête, et alors la différence deviendrait encore plus surprenante.

Pourtant, la logique médicale a réussi à renouveler ici l'histoire de la statistique de Hunter dont nous avons parlé plus haut. M. Abreu, par exemple, dit que la statistique de Cassagne ne donne que 260 morts par mille mordus ou 26 pour 100. Or cette *statistique* n'est qu'un cas de 23 personnes mordues, dont 6 sont mortes, et elle est comprise dans la statistique de Bombarda qui donne tout de même 67,3 %. On ne peut que répéter en finissant que dans un grand nombre d'esprits, les convictions humaines, même dans la science, ne dépendent qu'en dernier lieu des faits positifs et de la logique, qu'on voit trop souvent plier sous le poids des idées préconçues. L'échappatoire est presque toujours le même. Presque toujours, pour contester les faits qui contredisent leurs convictions, les prétendus hommes de science réussissent à trouver un fait exceptionnel contraire, et s'obstinent à le transformer en loi.

DISCUSSION DE QUELQUES TRAVAUX RÉCENTS

RELATIFS A LA VACCINATION ANTIRABIQUE DES ANIMAUX

Par le Dr N. GAMALEIA.

Directeur-adjoint de l'Institut bactériologique d'Odessa.

Après avoir montré (V. ces Annales, p. 127) que la prophylaxie de la rage après morsure ne se heurte à aucune impossibilité théorique, j'ai passé à l'étude des conditions favorables ou défavorables à l'efficacité de la méthode préventive, et à l'examen des travaux dans lesquels cette efficacité avait été contestée. De ceux de MM. Spitzka, Abreu, de Renzi et Amoroso, nous avons vu qu'on ne pouvait conclure qu'une chose, l'inexpérience de leurs auteurs. Je retrouve un écho de ce jugement dans le premier des travaux récents sur la rage que je me propose de passer en revue et au besoin de discuter ici.

Il est dû à M. Ernst[1], qui a pourtant commencé ses recherches sous l'influence des idées de MM. Dollan et Spitzka, très incrédule comme eux au sujet de la spécificité du virus de la rage et de la nature rabique de la maladie communiquée aux lapins dans le laboratoire de M. Pasteur. Il est pourtant arrivé à des conclusions « *en complet accord avec les assertions de M. Pasteur* » quoique « *acquises loin de ce savant, et par un travail entièrement dépourvu de toute influence et de tout intérêt personnels* ».

M. Ernst a trouvé aussi, en accord avec les principes de la méthode, que la moindre impureté dans les liquides inoculés enlève tout régularité et toute uniformité dans les résultats de l'opération, en ce qui concerne la durée de l'incubation, l'évolu-

1. Ernst, Exper. Research upon Rabies. *Am. Journ. of the med. Science*, avril 1887.

tion typique de la maladie, l'absence de toute suppuration et de toute lésion microbienne dans le cadavre.

C'est un fait depuis longtemps établi au laboratoire de M. Pasteur, que la présence dans le liquide d'inoculation de microbes étrangers à la rage, détruit ou modifie l'action infectante ou préservatrice du virus rabique, et comme, en l'absence d'un microbe spécifique de la rage, la maladie rabique ne peut être diagnostiquée autrement que par l'ensemble de tous ses caractères, la moindre variation dans cet ensemble peut conduire à des erreurs graves.

Et d'abord, la forme clinique de la rage peut être confondue avec diverses méningites ou encéphalites infectieuses. Je ne parle pas, bien entendu, de MM. Spitzka et Abreu qui ne voient dans cette forme clinique que « paralysies et convulsions », et réussissent en conséquence à la provoquer par toute sorte de moyens. Mais MM. Mottet et Protopopoff[1], qui ont eu l'occasion d'étudier de près la rage des lapins, ont aussi trouvé un bacille, étranger à la rage, qui provoque chez les lapins et chez les chiens une maladie analogue à la rage paralytique. D'ailleurs, par tous ses autres caractères, par sa courte durée d'incubation, par la méningite purulente qui l'accompagne, par la présence des bacilles dans le cadavre, cette maladie se différencie suffisamment de la rage vraie.

En second lieu, la durée de l'incubation, à elle seule, ne suffit pas à spécifier la rage du lapin. Ainsi, par exemple, dans le bulbe d'un cheval mort de méningite, j'ai trouvé un virus qui, après plusieurs passages (j'en ai fait cinq) à travers des lapins trépanés, leur donnait une maladie paralytique avec une incubation de 10 à 14 jours. Mais ni par sa durée ni par sa forme, cette maladie n'était la rage.

Troisièmement, l'absence de grossières lésions au point trépané ne suffit pas pour trancher le diagnostic. Les lapins dont je viens de parler n'avaient pas ces lésions grossières, non plus que les lapins de M. Abreu tués par des moelles non rabiques.

Le diagnostic différentiel de la rage peut donc quelquefois devenir très difficile, surtout quand on se trouve dans le courant d'une recherche en face de phénomènes imprévus, de *faits nou-*

1. Communication à la Société médicale de Charkow, 1887.

veaux. Mais il reste la ressource de recourir à l'inoculation à des chiens, pour se faire une conviction. C'est à quoi on ne manque jamais à Paris et à Odessa. Quand le diagnostic est difficile, par suite de l'absence de l'un quelconque des caractères essentiels de la maladie, la première chose à se demander, c'est si on a vraiment affaire à la rage pure, sans virus étrangers.

Nous allons confirmer par deux exemples la justesse de ces vues. Ainsi, M. Frisch s'est demandé, dans un travail récent [1], si la méthode de Pasteur est toujours efficace, ou si elle est au contraire exposée à des insuccès [2]. Il prouve magistralement, hâtons-nous de le dire, la possibilité de ces insuccès. Seulement c'est à l'auteur lui-même qu'il faut s'en prendre, et non à la méthode.

Ainsi, M. Frisch vaccine par la méthode intensive des animaux qui meurent souvent après une durée d'incubation de 3, 4, 5 et 6 jours, inconnue dans la rage, et il part de cet échec, qui pour lui est un triomphe, pour accuser la méthode d'être dangereuse. Mais il n'oublie qu'une chose, démontrer que ces animaux sont morts rabiques. Il n'y avait pas de virus rabique de passage, à durée d'incubation fixe, dans les bulbes de ses animaux morts à la suite de la vaccination intensive, puisque les lapins, trépanés et inoculés avec ces bulbes, meurent avec des durées d'incubation de 0, 1, 3, jusqu'à 38 jours (p. 153-155). La durée moyenne de la maladie chez ces lapins de contrôle, qui était d'un jour et demi environ, était trop courte aussi pour être la rage. Les animaux morts à la suite de la vaccination n'avaient donc pas reçu le virus pur de la rage, et en remontant à la source on peut dire aussi que ce virus, qui n'existait pas dans le liquide de vaccination intensive, n'existait pas non plus dans les moelles des lapins qui avaient servi à le préparer, car ces lapins, au lieu de présenter la durée fixe d'incubation qui convient au virus de passage, mouraient avec des incubations de 12 jours à 4 jours, et même le second et le premier jour après la trépanation. (V. p. 61-62 et p. 132-133.)

Tous ces accidents ne peuvent provenir que d'un défaut grave de la technique, ou d'une impureté quelconque introduite dans les liquides d'infection rabique. Cette défectuosité est en outre prou-

1. Les insuccès de vaccination après trépanation sont pour lui (p. 107) des *résultats positifs*. V. aussi p. 124-125 et 39-40.

2. Frisch, Die Behandl. d. Wuthkrankheit, Wien, 1887.

vée par l'existence de cas de septicémie survenant dans les essais de M. Frisch, soit après la trépanation (p. 49), soit après l'inoculation sous-cutanée (p. 94 et 50), par des abcès aux points d'inoculation (p. 50), par l'absence de virus rabique dans le bulbe des animaux morts avec des symptômes rabiques (p. 87 et 50), etc. Enfin la meilleure preuve d'un défaut dans la technique de M. Frisch, c'est qu'il donne non pas la rage, mais *sa rage* avec des matériaux rabiques non virulents : le sang, le foie, la rate et les reins (p. 40-41).

Je répète donc que la méthode Pasteur ne saurait être rendue responsable des « triomphes » de M. Frisch sur les animaux vaccinés par la méthode intensive, et que le travail de ce savant, au lieu de donner un « *prestige nouveau à l'école de Vienne*[1] », fournit un enseignement beaucoup plus modeste, à savoir que pour le succès de la vaccination antirabique, il est indispensable de se servir de virus rabique pur.

Avec M. Frisch, nous ne nous étions pas trop éloignés du domaine de la recherche scientifique. Avec M. Bareggi[2] nous entrons davantage dans celui de l'imagination et de la fantaisie.

M. Bareggi a découvert, lui aussi, un microbe de la rage, qu'il a appris à colorer et à cultiver sur la gélatine, la gélose, la pomme de terre et autres subtances. Ce microbe existe non seulement dans la substance nerveuse des hommes et animaux morts de rage, mais encore dans les reins, l'humeur aqueuse et le sang. On le trouve aussi dans le sang des personnes et des animaux en incubation de la rage, et il n'y a pas besoin de beaucoup de précaution pour extraire ce sang : il suffit de gratter l'épiderme pour le nettoyer, et de l'inciser avec une lancette qu'il est inutile de stériliser et qu'on essuie simplement avec un linge venant de la lessive (*semplice pannolino di bucato*). On ensemence sur de la pomme de terre le sang ainsi recueilli.

C'est au moment même où le microbe est dans le sang, pas avant ni après, qu'il est justiciable du traitement Pastorien, qui tue les microbes du sang à l'aide des matériaux de sécrétion vitale qu'ont laissés dans les moelles vaccinales desséchées les

1. Ce sont ces termes dont se sert un article curieux de M. Billroth, dans la *Neue freie Presse*, 12 mai 1877.

2. Bareggi, Le cure antirabice Pasteur applicate rationalmente (*Gaz. Med. Lombarda*, 1887, n°s 4, 6, 7, 9, 14, et *Gaz. degli ospedali*, 1887, n°s 31, 32, 33 et 37.

microbes qui les ont habitées. Pour appliquer rationnellement la méthode de M. Pasteur, il faut donc l'employer seulement pour les personnes qui ont dans le sang des microbes rabiques, et prolonger le traitement jusqu'à ce que ces microbes aient disparu.

L'auteur s'est soumis le premier à cette application rationnelle. S'étant inoculé, par accident, du virus de la rage, il trouva dans son sang le microbe, et resta longtemps malade. Vainement il se fit 12 injections profondes de sublimé dans les fesses, il ne trouva son salut que dans la méthode Pasteur. Il applique maintenant sa méthode dans un institut antirabique de Milan, dont il est directeur avec M. Baratieri. Sans cette circonstance, nous aurions passé son travail sous silence.

Concluons, en résumé, que pour la réussite et la sécurité des vaccinations antirabiques, il faut opérer avec du virus rabique pur, caractérisé par la durée déterminée de l'incubation, la forme typique de la maladie qu'il produit, et l'absence de bactéries banales. Ces conditions de réussite ne sont pas trop difficiles à réaliser, puisque de nombreux expérimentateurs (Bardach, Ernst, Bujvid, Piana et d'autres) s'en sont rendus maîtres et ont pu, à leur aide, confirmer les faits trouvés au laboratoire de M. Pasteur. Aussi, les temps ne sont plus propices à la publication de mémoires comme ceux que nous venons d'analyser. La critique en vient trop vite. Les travaux de M. Spitzka dont j'ai parlé dans le numéro de mars de ces Annales ont déjà trouvé un critique sévère dans M. Ernst. M. le Dr Bombarda [1], chargé d'examiner le rapport de M. Abreu, conclut en demandant au gouvernement portugais d'envoyer chez M. Pasteur un savant qui puisse transporter la méthode de vaccination à Lisbonne. Enfin M. Di Vestea [2] a signalé à son tour les grossières erreurs des expériences de MM. de Renzi et Amoroso.

1. Bombarda, A vaccina di Raiva. Lisbonne, 1887.

2. Di Vesta, A proposito delle ricerche sperimentali sulla rabia d. prof. De Renzi et Amoroso, *Giorn. inter. d. sc. medic.*, 1887.

RÉSULTATS PRATIQUES

DE LA VACCINATION CHARBONNEUSE

Par M. CHAMBERLAND.

Je ne veux revenir ici ni sur la note fondamentale du 28 février 1881, dans laquelle MM. Pasteur, Chamberland et Roux ont établi le principe de l'atténuation du virus charbonneux par l'action de l'oxygène de l'air, ni sur l'expérience en grand de Pouilly-le-Fort, bientôt suivie d'un certain nombre d'autres faites tant en France qu'à l'étranger. Mon but est de montrer que la grande pratique a confirmé et justifié les conclusions de ces expériences, et qu'elle est entrée largement dans la voie que ces premiers résultats promettaient de lui ouvrir.

Je résumerai d'abord brièvement l'ensemble des expériences faites en France.

135 moutons *vaccinés* et 105 *non vaccinés* ont été inoculés par le virus virulent : deux seulement des premiers ont succombé, sans qu'on puisse affirmer qu'ils ont succombé au charbon, tandis que 97 des seconds sont morts charbonneux.

17 bœufs ou vaches *vaccinés* et 11 *non vaccinés* ont été inoculés de même par le virus virulent. Aucun animal vacciné n'a manifesté de symptôme de maladie, tandis que 4 vaches *non vaccinées* sont mortes, et que les 7 autres ont été plus ou moins gravement malades.

Enfin, 3 chevaux *vaccinés* ont très bien supporté l'effet du virus virulent, tandis que 2 chevaux *non vaccinés* ont succombé tous les deux.

Envisagés dans leur ensemble, ces résultats démontrent de la façon la plus nette que les animaux vaccinés résistent très facilement aux inoculations sous-cutanées de virus très virulent. Mais ils ne visent pas une autre face de la question qu'on nous a reproché, surtout en Allemagne, de n'avoir pas envisagé avec le

soin qu'elle mérite. Dans la nature, les animaux sujets au charbon rencontrent des causes d'infection autres que des inoculations sous-cutanées de matière virulente. La vaccination les met-elle aussi à l'abri de ces dangers ? Cela était à prévoir, car les animaux ne rencontrent jamais dans la nature des conditions qui les exposent à une pénétration de virus aussi abondante que dans une inoculation sous-cutanée. Mais l'expérience pouvait seule donner, sur ce sujet, une preuve rigoureuse et démonstrative. Cette expérience fut faite sur une large échelle pendant l'été de l'année 1881.

Pendant le cours de cette année, comme on désirait avoir des résultats à l'abri de toute critique, on ne vaccina jamais tous les animaux d'un troupeau. La vaccination ne porta que sur une partie d'entre eux, la moitié ou les deux tiers au plus ; l'autre partie, devant servir de témoin, continua à être soumise au même régime.

Cette année furent vaccinés :

32,550 moutons répartis dans 138 troupeaux, — 25,160 moutons furent conservés comme témoins.

1,254 vaches réparties chez 55 cultivateurs, — 338 non vaccinées servirent de témoins.

Pendant la durée des vaccinations, jusques et y compris le 10e jour après la 2e inoculation, il est mort :

281 moutons parmi les vaccinés, soit un sur 116.
170 — — non vaccinés, soit un sur 147.

La mortalité est, on le voit, un peu plus forte sur les vaccinés que sur les non vaccinés; elle est plus forte de 1/533. On peut donc dire que la vaccination a amené la mort de 1 mouton sur 500 environ.

Les pertes qui furent constatées parmi ces animaux pendant les 4 ou 5 mois qui suivirent leur vaccination sont de :

44 moutons parmi les vaccinés.
320 — — non vaccinés.

En sorte que la mortalité totale, résultant soit de la vaccination, soit de la maladie spontanée, est de :

325 moutons parmi les vaccinés.
490 — — non vaccinés.

Si la mortalité avait sévi dans la même proportion sur les moutons vaccinés que sur les non vaccinés, la mortalité aurait dû être de 633 moutons. Il en résulte que la vaccination a préservé de la mort 300 moutons environ.

Il n'est pas mort une seule vache vaccinée pendant la durée de la vaccination; il en est mort une ensuite de maladie spontanée.

Il est mort 3 vaches non vaccinées pendant la période de vaccination ; il en est mort 10 ensuite.

Si la mortalité avait sévi de même sur les vaches vaccinées et sur les non vaccinées, il aurait dû mourir 18 vaches sur les vaccinées. La vaccination en a donc préservé 17 environ.

Année 1882. — Pendant l'année 1882, les agriculteurs français, convaincus de l'efficacité de la vaccination charbonneuse, firent vacciner leurs troupeaux en totalité. Nous ne pouvons donner que le résultat général des vaccinations opérées. A cet effet nous avons demandé, et nous continuons à demander chaque année, aux vétérinaires qui pratiquent la vaccination, des rapports mentionnant les pertes qu'ils ont éprouvées : 1° dans l'intervalle des 2 vaccinations jusqu'à 10 jours après la 2e ; 2° les pertes éprouvées ensuite par la maladie spontanée. Malheureusement un certain nombre de vétérinaires négligent de nous envoyer leurs rapports, de sorte que nos statistiques sont forcément incomplètes. Cependant ceux qui ont l'obligeance de nous les envoyer sont assez nombreux pour que nous puissions faire une statistique s'élevant chaque année à 200,000 moutons environ, et à 20 ou 25,000 bœufs ou vaches.

En 1882, les rapports qui nous sont parvenus portent sur 243,199 moutons. Il en est mort 1,603 pendant la vaccination, jusque 10 jours après la 2e, et 1,037 ensuite. La mortalité totale a donc été de 2,640 moutons, soit 1,08 pour cent environ. Or, la mortalité moyenne, dans les années précédentes, mortalité qui est indiquée dans les mêmes tableaux, est de 10 pour cent environ. La vaccination a donc réduit la mortalité dans la proportion de 10 à 1,08. Les mêmes rapports indiquent que 22,916 bœufs ou vaches vaccinés ont donné une mortalité de 34 animaux pendant la vaccination et de 48 ensuite, ce qui fait un total de 82, soit 1 sur 300 environ. Or, la moyenne de la mortalité pendant les années précédentes était de 7 à 8 pour cent, c'est-à-dire 25 à 30 fois plus forte.

Enfin dans ces rapports on trouve également que 1,284 chevaux ont été vaccinés. Il en est mort 7 pendant la vaccination et 4 ensuite, ce qui fait une proportion inférieure à 1 pour cent; tandis qu'elle était dans les années précédentes de 2 ou 3 pour cent en moyenne.

On peut objecter toutefois que, dans cette année 1882, il n'y a pas de terme de comparaison entre les animaux vaccinés et ceux non vaccinés.

Heureusement, à notre insu, les expériences que nous avions faites en 1881 ont été répétées en 1882 par la Société vétérinaire d'Eure-et-Loir. Voici un extrait du rapport que M. E. Boutet a présenté à cette Société dans sa séance du 29 octobre 1882 :

Le nombre des moutons vaccinés depuis un an s'élève à 79,392; sur ces troupeaux la moyenne de la perte annuelle depuis 10 ans était de 7,237, soit 9,01 pour 100.

Depuis la vaccination, il n'est mort du charbon que 518 animaux, soit 0,65 pour 100. Il faut faire observer que cette année, probablement à cause de la grande humidité, la mortalité ne s'est élevée en Eure-et-Loir qu'à 3 pour 100. Les pertes auraient donc dû être de 2,382 au lieu de 518 après les vaccinations.

Dans les troupeaux qui ont été vaccinés en partie, nous avons 2,308 vaccinés et 1,659 non vaccinés, la perte sur les premiers a été de 8, soit 0,4 pour 100; sur les seconds la mortalité s'est élevée à 60, ou 3,9 pour 100. Nous ferons remarquer que, dans ces troupeaux pris dans différents cantons du département, les moutons vaccinés et non vaccinés sont soumis aux mêmes conditions de sol, de logement, de nourriture, de température, et que, par conséquent, ils ont subi des influences totalement identiques.

Les vétérinaires d'Eure-et-Loir ont vacciné dans l'espèce bovine 4,562 animaux, sur lesquels on perdait annuellement 322 bêtes. Depuis la vaccination, il n'est mort que 11 vaches. La mortalité annuelle, qui était de 7,03 pour 100, descend à 0,24 pour 100.

Remarquons que bien que la mortalité générale ait été très faible, la proportion de mortalité entre les animaux non vaccinés et vaccinés est sensiblement la même que celle qui résulte de l'ensemble des rapports de MM. les vétérinaires.

Le même rapport signale le petit nombre de vaccinations faites sur les chevaux, à cause des œdèmes qu'elles amènent quelquefois.

Nous avons eu l'occasion d'observer plusieurs de ces œdèmes qui étaient très volumineux. Aussi avons-nous recommandé, vu la faible mortalité qui existe généralement en France sur les chevaux, de ne les vacciner que dans les cas urgents, par exemple lorsqu'une épidémie charbonneuse s'est déclarée dans une ferme ou dans une localité quelconque.

Année 1883. —A partir de l'année 1883, il n'a plus été conservé d'animaux comme témoins, et nous n'avons plus qu'à donner le tableau des pertes qui ont été signalées dans les rapports qui ont été envoyés par MM. les vétérinaires :

RÉSULTAT DES VACCINATIONS CHARBONNEUSES

D'APRÈS LES RAPPORTS DE MM. LES VÉTÉRINAIRES.

ANNÉES.	Nombre de rapports de vétérinaires.	Animaux vaccinés.	MORTALITÉ. Après la 1re vaccination.	Après la 2e.	Pendant le reste de l'année.	TOTAL.	Perte totale pour cent.
			MOUTONS.				
1882	112	243,199	756	847	1,037	2,640	1,08
1883	103	193,119	436	272	784	1,492	0,77
1884	109	231,693	770	444	1,033	2,247	0,97
1885	144	280,107	884	735	990	2,609	0,90
1886	88	202,064	652	303	514	1,469	0,75
			BŒUFS OU VACHES.				
1882	127	22,916	22	12	48	82	0,35
1883	130	20,501	17	1	46	64	0,31
1884	139	22,616	20	13	52	85	0,37
1885	192	21,073	32	8	67	107	0,50
1886	135	22,113	18	7	39	64	0,28
			CHEVAUX OU MULETS.				
1882	42	1,284	1	6	4	11	0,88
1883	25	400	1	2	2	5	1,25
1884	18	283	0	0	4	4	1,41
1885	27	673	0	2	1	3	0,44
1886	9	129	0	0	0	0	0,00

On voit, par ce tableau, que la mortalité totale produite par la vaccination d'abord, par la maladie spontanée ensuite (y

compris les animaux qui sont déjà sous le coup de la maladie au moment de la vaccination) est

Inférieure à 1 pour 100 pour les moutons.
— à 1/2 — — bœufs et vaches.

Les chiffres indiqués pour les chevaux et mulets sont trop peu considérables, et par suite le pourcentage trop variable, pour qu'on puisse en tirer autre chose qu'un simple renseignement.

VACCINATIONS CHARBONNEUSES

Animaux vaccinés

ANNÉES.		MOUTONS.	BOEUFS.	CHEVAUX.
1881	France. . . .	62,050	5,977	142
	Étranger. . .	12,500	1,254	100
	TOTAL. . .	74,550	7,231	242
1882	France. . . .	270,040	35,654	1,825
	Étranger. . .	36,830	6,169	200
	TOTAL. . .	306,870	41.823	2.025
1883	France. . . .	268,505	26,453	371
	Étranger. . .	84,825	5,777	975
	TOTAL. . .	335,330	32,230	1,346
1884	France. . . .	316,553	33,900	275
	Étranger. . .	44,645	6,600	109
	TOTAL. . .	361,198	40,500	384
1885	France. . . .	342,040	34,000	248
	Étranger. . .	59,585	7.982	1,050
	TOTAL. . .	401,625	41,982	1,298
1886	France. . . .	313,288	39,154	
	Étranger. . .	53,920	8,075	
	TOTAL. . .	367,208	47,229	

D'après les rapports qui ont été envoyés par MM. les vétérinaires, cette mortalité, *avant la pratique des vaccinations*, était de 10 pour 100 environ sur les moutons, de 5 pour 100 sur les bœufs ou vaches.

Remarquons que si on défalque les animaux morts pendant la période de la vaccination, on voit que la mortalité moyenne sur les animaux vaccinés est

Inférieure à 1/4 pour 100 pour les moutons.
— à 1/2 — — bœufs et vaches.

Ces résultats pris dans leur ensemble sont donc extrêmement favorables à la pratique des vaccinations.

Pour terminer, je donnerai (voir ci-contre) un tableau du nombre des vaccinations pratiquées tant en France qu'à l'étranger depuis l'année 1881.

Ce tableau montre que le nombre des animaux vaccinés chaque année est considérable. La création dans les pays étrangers de petits laboratoires préparant et expédiant du *vaccin frais*, offrant les mêmes garanties de sécurité que le vaccin employé en France, est destinée à donner une grande impulsion, dans ces pays, à la méthode des inoculations préventives. De tels laboratoires existent et fonctionnent à Vienne, Madrid, Turin, Buenos-Ayres. D'autres sont sur le point de se fonder.

RÉSULTATS DÉFINITIFS DU TRAITEMENT PRÉVENTIF DE LA RAGE

A L'INSTITUT PASTEUR

DU 1er NOVEMBRE 1885 AU 31 DÉCEMBRE 1886

Comme nous l'avions annoncé dans le premier numéro de ces Annales, nous donnons dans ce numéro de juin les résultats rectifiés de la statistique publiée déjà le 25 janvier 1887. Le temps qui s'est écoulé permet de les considérer comme définitifs.

Aux cas de morts, connus en janvier 1887, il faut en ajouter quatre autres que nous avons signalés dans ces Annales, dès qu'ils ont été portés à notre connaissance [1].

En tenant compte de ces quatre morts, la statistique 1885-1886 est la suivante :

STATISTIQUE GÉNÉRALE

PERSONNES (FRANÇAISES ET ÉTRANGÈRES) MORDUES ET TRAITÉES

Personnes mordues et traitées. . . .	2,682
Morts.	35
Proportion	1,30 %

TABLEAU A

Personnes mordues par des animaux dont la rage a été reconnue expérimentalement.

Ce tableau ne subit pas de modifications.

TABLEAU B.

Personnes mordues par des animaux dont la rage a été reconnue par observations vétérinaires.

Personnes mordues et traitées. . . .	1,931
Morts.	28
Proportion	1,45 %

1. Goriot Paul. (tabl. C), Rovati Luigi (tabl. B), Bergé Pierre (tabl. B), Hybram Joseph (tabl. B).

TABLEAU C.

Personnes mordues par des animaux suspects de rage.

Personnes mordues et traitées . . .	518
Morts	3
Proportion.	0,58 %

Goriot fait partie du tableau C.

STATISTIQUE FRANÇAISE ET ALGÉRIENNE

Personnes mordues et traitées . .	1,929
Morts	21
Proportion.	1,08 %

TABLEAU A

Ne subit aucun changement.

TABLEAU B

Personnes mordues par des animaux dont la rage a été reconnue par observations vétérinaires.

Personnes mordues et traitées . . .	1,394
Morts.	15
Proportion	1,07 %

TABLEAU C

Personnes mordues par des animaux suspects de rage.

Personnes mordues et traitées . . .	391
Morts.	3
Proportion.	0,76 %

STATISTIQUE DES PERSONNES ÉTRANGÈRES

Personnes mordues et traitées . . .	753
Morts.	14
Proportion.	1,85 %

TABLEAU A

Ne subit aucun changement.

TABLEAU B

Personnes mordues par des animaux dont la rage a été reconnue par observations vétérinaires.

Personnes mordues et traitées . . .	537
Morts.	12
Proportion	2,23 °/₀

Rovati fait partie du tableau B.

TABLEAU C

Ne subit pas de changement.

MORSURES A LA FACE ET A LA TÊTE

Personnes françaises et étrangères.

Personnes mordues et traitées . . .	214
Morts.	12
Proportion	5,60 °/₀

Sur les 214 personnes mordues à la tête, 186 ont été mordues par des chiens reconnus enragés, expérimentalement ou par observations vétérinaires.

MORSURES AUX MAINS

Personnes mordues et traitées . . .	1,263
Morts	16
Proportion.	1,26 °/₀

Sur les 1,263 personnes mordues, 1,146 l'ont été par des chiens reconnus enragés expérimentalement ou par observations vétérinaires.

REVUES ET ANALYSES

P. Liborius. Contribution à l'étude des besoins des bactéries en oxygène. *Zeitschrift f. Hygiene*, t. I, p. 115-176.

C'est l'accueil empressé qu'a reçu ce travail de toute la presse scientifique étrangère qui nous engage à en parler. Nous voudrions tempérer de quelques critiques les éloges qui lui ont été prodigués, et après avoir rendu hommage au soin consciencieux avec lequel il a été fait, montrer que la question dont il s'occupe a été étudiée par des moyens tout à fait insuffisants et semble même n'avoir pas été bien comprise.

Cette question est en gros celle des relations de la fermentation avec la vie anaérobie de certaines cellules, c'est-à-dire une des plus neuves et des plus fécondes qui aient été soulevées dans ces derniers temps. Pour M. Pasteur qui en est l'initiateur, toute cellule vivante ayant besoin d'oxygène et pouvant, lorsqu'on lui refuse ce gaz à l'état libre, l'emprunter à certaines substances, sera un ferment pour ces substances. Elle pourra vivre et croître à l'air libre en présence de ces substances, en les faisant servir d'aliments, mais sans les faire fermenter. Elle les fera fermenter, au contraire, à l'abri de l'air pendant sa vie anaérobie. L'exemple typique de cette propriété est la levure, qui vit et se multiplie à l'air aux dépens du sucre, en le transformant à peu près intégralement en eau et en acide carbonique, qui le dédouble au contraire d'autant plus exactement en alcool et en acide carbonique qu'on lui ménage davantage le contact de l'air. Un exemple encore plus net est celui de cette myco-levure que j'ai fait connaître, formant pellicule à la surface d'un liquide purement minéral, et y brûlant le sucre qu'elle y rencontre, tant qu'elle a le contact de l'oxygène de l'air, pouvant d'un autre côté, si elle est brusquement immergée à un moment quelconque, changer non moins brusquement l'orientation de sa vie, et devenir ferment alcoolique.

Les exemples de ce fait ne manquent pas, du reste, et le lien qui unit, d'après M. Pasteur, les phénomènes de fermentation à ceux de la vie sans air doit être de quelque solidité, puisqu'il n'a pas été entamé par les discussions qui ont eu lieu à son sujet tant en France qu'en Allemagne. Un nouvel assaut lui vient de M. Liborius. Il en a, croyons-nous, subi de plus directs et de plus sérieux.

De plus directs, car ce que M. Liborius se propose de montrer, ce n'est pas que tous les ferments ne sont pas des anaérobies, c'est que tous les

anaérobies ne sont pas des ferments. Ce n'est pas du tout la même chose. On pourrait démontrer que de la levure peut vivre dans un milieu à l'abri de l'air, sans y amener de fermentation, sans que cette démonstration entame en rien les relations expérimentales établies pour cette même levure entre la vie sans air et la fermentation alcoolique ordinaire. La levure se développe bien dans du bouillon. M. Pasteur a montré qu'elle vivait dans le sucre de lait sans le faire fermenter. Il suffirait de faire un pas de plus et d'essayer de lui supprimer en outre l'oxygène. Le jour où on y arrivera, si on y arrive pour la levure, comme M. Liborius croit y être arrivé pour son *bacillus polypiformis* ou son *bacillus muscoïdes,* il y aura un fait de plus, qui ne sera pas en contradiction avec ceux que M. Pasteur a découverts, ni avec la théorie qui a servi à les lier.

Mais il y a plus. M. Liborius est-il bien sûr d'avoir prouvé, conformément à son thème, qu'il y a des anaérobies qui ne sont pas des ferments, et que ses *bac. polypiformis et muscoides,* son bacille de l'œdème, se développent abondamment dans un milieu privé d'oxygène sans y amener de fermentation? Comment le sait-il? Parce qu'il n'y a pas de dégagement de gaz? Mais ici les objections se pressent en foule.

En principe d'abord, il n'y a aucune raison pour qu'une fermentation s'accompagne *nécessairement* d'un dégagement gazeux. Il est vrai que l'esprit lie d'ordinaire entre eux ces deux phénomènes, par un souvenir inconscient de ce qui se passe dans la fermentation alcoolique, mais la théorie de M. Pasteur nous a donné à ce sujet des idées plus larges qui auraient pu s'imposer à l'attention de M. Liborius, comme des conséquences naturelles de la formule qu'il combattait. Ce qui caractérise la fermentation dans cette conception nouvelle, c'est la dislocation d'une molécule organique complexe en deux groupements nouveaux, l'un d'ordinaire plus oxygéné, l'autre moins, mais sans que cette circonstance soit essentielle. Ce qui est essentiel, c'est que le phénomène de dislocation soit producteur de chaleur, exothermique, comme on dit, et la quantité de matière fermentescible détruite par un certain poids de matière vivante, le *pouvoir ferment* de l'espèce active, est d'autant plus grand que la chaleur devenue disponible à la suite de la dislocation est plus faible. Voilà l'idée régnante et à laquelle il fallait s'attaquer. M. Liborius n'en a cure. La seule chose qu'il note dans ses milieux de culture, c'est la liquéfaction ou la non liquéfaction de la gélatine, mais on ne voit nulle part qu'il ait étudié les produits de transformation de la matière fermentescible.

Il semble s'être contenté de surveiller le dégagement gazeux. Mais outre qu'en théorie, nous venons de le voir, ce critérium peut être insuffisant, dans la pratique, il peut souvent échapper, surtout quand, comme dans un certain nombre des procédés de culture employés par M. Liborius, le gaz devrait se former dans un milieu solide, exposé en plus ou moins grande surface à l'air. Dans un milieu gélatineux, le renouvellement de la provision nutritive ne se fait que par voie de diffusion et est par suite lent. La fermentation peut donc n'être pas très active, et la diffusion qui amène la matière fermentescible peut avoir comme exacte contrepartie un autre phénomène de diffusion gazeuse qui en emporte les produits d'une façon tout à fait invisible. Il est

vrai qu'on pourrait toujours retrouver ces gaz diffusés dans l'atmosphère extérieure ou intérieure de la culture, mais M. Liborius ne semble avoir pas fait plus d'analyses de gaz que d'analyses de produits. Du moins son long mémoire n'en mentionne aucune.

Rien ne prouve donc, en résumé, qu'il n'y ait pas eu fermentation à son insu, même avec les espèces qu'il juge les plus favorables à sa thèse, et ainsi s'évanouit son principal argument pour combattre les idées de M. Pasteur.

Les autres, qu'il cite sans les entourer du même appareil expérimental, ne sont pas beaucoup plus solides. Il vise, par exemple, les microbes qui peuvent produire une fermentation aussi bien au contact qu'à l'abri de l'air, et pense trouver là une contradiction avec la théorie qui fait de la fermentation une conséquence de la vie anaérobie. Mais tous les êtres facultativement anaérobies, la levure, par exemple, en sont là. Ils débarrassent peu à peu d'oxygène le liquide fermentescible qui les contient, arrivent ainsi plus ou moins vite à la vie anaérobie, et quand celle-ci est en train, quand la fermentation marche, l'air a beau être présent à la surface du liquide, il n'y en a que peu ou pas dans l'intérieur. Où donc est la contradiction? N'est-ce pas au contraire la thèse elle-même ? Et si on disait à M. Liborius : Nous allons aller plus loin ; voici une fermentation alcoolique qui commence à se calmer, et que l'introduction d'une ou deux bulles d'oxygène vont ranimer, ne s'empresserait-ils pas de crier à l'illogisme ? La chose est pourtant réelle, l'expérience est décrite tout au long dans le livre de M. Pasteur, et, au lieu de contredire sa théorie, est en parfaite harmonie avec elle.

Je ne m'attarderai pas à le prouver. Comme je le disais en commençant, M. Liborius semble n'avoir pas bien compris la théorie qu'il s'est proposé de combattre. On pourrait aller plus loin, et après cette critique de fond, faire la critique de ses procédés. Cela serait d'autant plus facile qu'il semble lui-même n'être pas très satisfait des méthodes qu'il emploie, qu'il reconnaît qu'aucune d'elles ne réalise cette exclusion absolue de l'oxygène qui serait indispensable dans l'étude d'une question où les propriétés biologiques de l'oxygène sont en jeu. Les diverses méthodes employées par M. Liborius ne font qu'éliminer plus ou moins complètement ce gaz, et surtout empêcher plus ou moins parfaitement son renouvellement. Elles permettent donc plus ou moins bien le développement d'une même espèce, suivant qu'elle est plus ou moins aérobie. Mais le mécanisme de leur fonctionnement n'est pas assez sûr pour qu'on puisse en faire un moyen de classification des microbes au point de vue de leurs besoins en oxygène.

Au point de vue pratique donc, comme au point de vue théorique, le mémoire de M. Liborius ne nous semble pas contenir ce que d'autres y ont vu. Ce qu'il contient, ce sont de nombreux faits de détail, fruits d'une observation patiente et rigoureuse. Mais ceux-là, il est impossible de les résumer nous ne pouvons que renvoyer au mémoire original.

Dx

ROVSING (THORKILD). L'Iodoforme a-t-il une action antiseptique contre la tuberculose? (*Fortsch. der Medizin*, p. 257-266, 1887, n° 9, mai.)

Comme nous l'avons dit dans le numéro précédent, M. Rovsing de Copenhague est l'un des premiers auteurs qui aient montré que l'iodoforme ne possède pas l'action antiseptique au degré qu'on lui a attribué dans ces derniers temps. Il vient de corroborer les résultats de ses premières expériences en étudiant l'action de l'iodoforme sur le bacille de la tuberculose dans les tissus vivants.

L'efficacité du traitement par l'iodoforme dans certaines affections chirurgicales d'origine tuberculeuse rencontre actuellement assez de créance chez un grand nombre de chirurgiens et de médecins expérimentés. Il y a quelques années, un médecin suédois, le docteur Warfwinge publia plusieurs cas de guérisons de méningite tuberculeuse, dues, assurait-il, à l'emploi d'un onguent à base d'iodoforme, dont on frottait à plusieurs reprises le cuir chevelu des malades. Il est difficile de comprendre *a priori* comment l'iodoforme peut agir dans ces circonstances. En supposant qu'il y ait de l'iode mis en liberté en présence de la matière grasse qui compose l'onguent, on ne conçoit pas très bien comment cet iode peut agir efficacement sur les méninges après qu'il a été résorbé par les vaisseaux lymphatiques et déversé par eux dans les ganglions cervicaux. Quoi qu'il en soit, ces différents cas de guérison ont contribué à répandre l'idée que l'iodoforme était un antiseptique puissant, pouvant combattre efficacement la tuberculose dans maintes circonstances.

C'est pour vérifier l'action directe de l'iodoforme que l'auteur a entrepris, dans le laboratoire de M. Salomonsen, à Copenhague, des recherches dont il donne brièvement les premiers résultats. Les expériences de M. Rovsing ont été faites sur des animaux, auxquels il inoculait la tuberculose d'après un procédé que nous allons rappeler en quelques mots.

On sait qu'il y a environ une dizaine d'années, Cohnheim et Salomonsen, dans une série d'expériences destinées à vérifier l'inoculabilité de la tuberculose, ont réussi à faire naître sûrement la tuberculose par l'inoculation de substance tuberculeuse dans l'œil d'un animal. A cet effet, il suffit de faire une légère incision dans la cornée oculaire, de manière à pouvoir introduire dans la chambre antérieure de l'œil une petite quantité d'un tissu tuberculeux. Quand l'opération est bien faite, il ne se produit pas de suppuration consécutive à l'incision, et le développement d'une kératite grave peut être facilement évité. Peu de jours après l'opération apparaît une légère exsudation séreuse au point où le tissu tuberculeux a été déposé, et il se produit une inflammation de l'iris, sans aucune gravité, qui disparaît au bout de peu de temps, de sorte que l'œil reprend rapidement son état normal. Ce n'est qu'après une période qui varie entre deux et quatre semaines, que l'on observe une hypérémie de l'iris avec apparition de quelques excroissances grisâtres; ce sont des tubercules miliaires, qui bientôt finissent par envahir l'œil tout entier et sont le point de départ d'une tuberculose miliaire bien caractérisée dans les différents organes.

C'est de ce procédé d'inoculation élégant et commode que s'est servi M. Rovsing dans ses expériences. La substance tuberculeuse à inoculer fut prise dans un poumon de lapin, et mélangée à *cinq fois* environ son volume d'iodoforme. Trois lapins furent inoculés dans les deux yeux avec le mélange d'iodoforme, deux autres dans un seul œil, l'autre œil recevant du tissu tuberculeux pur, non mélangé d'iodoforme; dans tous ces cas, l'inoculation a eu pour conséquence le développement d'une tuberculose locale qui n'a pas tardé à se généraliser dans tous les tissus. La présence de l'iodoforme n'a semblé, dans aucun cas, retarder le développement de la maladie ni en diminuer l'intensité. Au contraire, dans les deux expériences où l'on inocula de la substance tuberculose pure dans l'un des yeux et cette substance mêlée à de l'iodoforme dans l'autre œil, la présence de l'iodoforme sembla accélérer la première apparition des tubercules ainsi que leur développement ultérieur, qui fut beaucoup plus rapide. Ces expériences permettent à l'auteur de tirer les conclusions suivantes :

1° L'iodoforme n'a aucune influence sur la vie des bacilles de la tuberculose, bien que son action dans l'œil ait été facilitée par un contact prolongé de 14 jours environ avant l'apparition des tubercules, et que la libre action de la lumière ainsi que la présence du tissu vivant soient éminemment favorables à un dégagement abondant d'iode.

2° L'iodoforme paraît avoir au contraire une influence irritante qui, dans un organe aussi délicat que l'iris, semble le prédisposer à fournir un milieu favorable à la vie et à la culture du bacille de la tuberculose.

Les expériences de M. Rovsing sont concluantes pour les conditions dans lesquelles ce savant est placé, mais elles ne démontrent pas qu'ailleurs, dans un autre milieu ou dans d'autres conditions, l'iodoforme n'aurait aucune action antiseptique sur le bacille tuberculeux; cette implantation simultanée du microbe et de l'antiseptique dans l'organisme met en jeu des réactions très complexes, dans lesquelles on ne distingue pas facilement les relations de grandeur et de position de la résultante avec celle des composantes qu'on a pour but d'apprendre à connaître. On simplifierait beaucoup le problème en ne faisant agir sur les tissus vivants que le microbe traité à l'avance par l'antiseptique, par comparaison avec le même microbe non traité. La chose est facile maintenant avec des cultures du bacille tuberculeux.

E. Wasserzug.

Percy Frankland. Nouvelle méthode pour l'estimation quantitative des microbes présents dans l'atmosphère. *Proceed. of the R. Soc.*, vol. XII, p. 443.

Toutes les méthodes de dénombrement des germes de l'air, proposées jusqu'ici, ont un côté défectueux plus ou moins accusé. La meilleure au point de vue théorique, est encore celle que M. Pasteur a employée au début de ses recherches, et qui consiste à faire arriver au contact d'un bouillon stérilisé un volume d'air déterminé, qui, abandonné à un repos

absolu, dépose ses germes dans le liquide sous-jacent, où ils se développent. En proportionnant le volume des ballons d'expérience au degré d'impureté de l'air, de façon qu'il n'y en ait qu'un sur deux qui se peuple, on a le droit d'admettre que les bouillons qui se sont troublés n'ont reçu qu'un seul germe vivant, à moins pourtant que ces germes ne soient pas également répartis dans la masse d'air qui les emporte, et ne voyagent par groupes multiples, auquel cas il pourrait y en avoir plusieurs en un point, et pas du tout en un point voisin. Mais cette cause d'erreur pèse sur toutes les méthodes, et nous allons voir, du reste, tout à l'heure, qu'elle est à peu près négligeable.

Le procédé Pasteur est donc bon, mais il a contre lui d'être d'une application difficile. Il faut non seulement multiplier les ballons pour avoir une certaine approximation dans la mesure, il faut aussi multiplier les bouillons nutritifs, pour tenir compte de ce que tous les terrains ne conviennent pas à toutes les semences. Cette méthode ne s'applique guère, du reste, facilement qu'aux aérobies. Pour étudier les anaérobies de l'air, il faudrait une manipulation encore plus complexe et plus délicate.

L'adaptation à cette recherche des milieux nutritifs solides, faite par Koch et modifiée par Hesse, a constitué un progrès au point de vue de la facilité opératoire. Rien de plus simple que d'aspirer, comme dans la méthode de Hesse, un volume déterminé d'air, qu'on fait circuler en courant très lent à la surface d'une gélatine nutritive, qui y dépose ces germes, et la peuple d'un certain nombre de colonies visibles, après quelques jours, à l'œil nu. Mais ici encore, il faudrait changer de milieu nutritif pour tenir compte de la différence des espèces. Ici encore, on ne voit se développer que les aérobies ; et il y a en plus cet inconvénient que ceux de ces aérobies qui se développent le plus rapidement, peuvent, ou gêner le développement des autres, ou les noyer dans le leur, surtout s'ils liquéfient la gélatine autour d'eux. De plus, si on a les avantages du milieu solide, on en a aussi les inconvénients. La quantité de matière nutritive, mise à la disposition de chaque microbe, est faible, et il l'a bien vite épuisée quand il n'a pas la liberté d'en aller chercher dans tout le liquide, soit qu'il puisse s'y mouvoir, soit que les courants d'inégal échauffement renouvellent la masse liquide avec laquelle il se trouve en contact. Enfin, on ne peut opérer ainsi que sur un volume d'air très faible, et l'extension à un grand espace des résultats obtenus est tout à fait arbitraire.

M. Percy Frankland a cherché à éviter quelques-uns de ces inconvénients, tout en gardant les avantages de la culture en milieux solides. Sa méthode consiste à aspirer un volume connu d'air, qu'on peut prendre assez grand, à travers un tube de verre contenant deux bourres faites de soie de verre, ou de soie de verre mélangée avec du verre pulvérisé, ou de soie de verre glacée de sucre, ou d'un mélange de cette soie sucrée et de poudre de verre.

Quand un volume connu d'air a été aspiré, on introduit les deux bourres dans deux flacons contenant chacun de la gélatine peptone stérilisée et fondue, et fermés par des tampons de coton. On agite avec soin, tout en

évitant de produire de la mousse, et quand la bourre a été tout à fait disloquée et très bien incorporée avec la gélatine, on refroidit celle-ci de façon à l'étaler en couche uniforme à l'intérieur du flacon. En trois ou quatre jours, on voit apparaître les colonies qu'on compte.

L'auteur a fait beaucoup d'essais pour étudier la valeur de sa méthode. Il a d'abord vu que la seconde bourre ne donnait presque jamais rien, ce qui prouve que la première avait à peu près tout retenu au passage. De plus, une expérience à blanc ne donne qu'un nombre infime de colonies, tandis que par la méthode de Hesse, il s'en développe assez, dans un tube où on n'a pas fait circuler d'air, pour fausser les résultats quantitatifs de l'expérience.

D'un autre côté, lorsqu'on opère dans un air calme, il y a une remarquable concordance entre les résultats de la méthode de Hesse et celle de M. P. Frankland, où l'agitation communiquée au mélange devait avoir désagrégé, au moins partiellement, les groupements de germes, s'il y en avait dans l'air. Il semble donc que les microbes soient à l'état d'unités isolées dans l'atmosphère. Dx.

P. Foa et Bordoni Uffreduzzi. Sur la pneumonie des typhoïques. *La Riforma medica.* Janvier 1887.

On n'est pas encore d'accord sur l'origine des diverses complications de la fièvre typhoïde, particulièrement de la bronchopneumonie et de la pneumonie lobaire. Quelques savants affirment que ces complications sont dues au même agent que le typhus abdominal, pendant que d'autres y voient le résultat d'une infection superposée à la première, et due à un micrococcus.

Dans un cas très bien caractérisé d'iléotyphus, les auteurs n'ont trouvé que le bacille de la fièvre typhoïde, sans aucun mélange, en empruntant les semences de leurs cultures tant aux plaques de Peyer, aux ganglions mésentériques et à la rate, qu'au suc pulmonaire provenant d'une région hépatisée. L'examen microscopique du poumon n'a montré aussi que les bacilles d'Eberth. Ce fait témoigne en faveur de l'unité étiologique de la fièvre typhoïde et de la pneumonie dans le cas observé, mais ne témoigne pas du tout qu'il y ait des cas dans lesquels la pneumonie ait une autre origine. Beaucoup de microbes sans doute sont capables de produire la maladie cliniquement désignée sous le nom de pneumonie. Dx.

Adam. Fréquence de la tuberculose chez lès animaux de race bovine tués à l'abattoir d'Augsbourg. *Adams Wochenschr. Thlk. u. Vieh. 1886, n° 17.*

Sur 11,794 têtes de gros bétail abattues, on a trouvé 458 animaux tuberculeux (3,89 %). Sur 22,989 veaux, on n'a trouvé que 3 tuberculeux (0,0013); ces animaux présentaient une tuberculose des reins. On a de plus trouvé 10 cochons tuberculeux.

Des 458 bœufs et vaches tuberculeux, 50 avaient de 1 à 3 ans; 164 de 3 à 6 ans ; 244 plus de 7 ans.

Chez 130 animaux, il y avait en même temps tuberculose du poumon et de la plèvre ou péritoine.

Ch. Wahl. Un cas d'inoculation de la tuberculose à la suite d'une amputation de l'avant-bras. *Archiv. f. klin. Chir.*, t. XXXIV, p. 229.

Un enfant de 2 ans, d'une famille saine, eut, à la suite du traumatisme d'un doigt, une gangrène progressive de la main qui nécessita l'amputation de l'avant-bras. Après l'opération on fit un pansement au sublimé, et pendant quelque temps, tout sembla marcher pour le mieux; 4 semaines plus tard, l'enfant fut ramené par sa mère : la surface bourgeonnante avait quadruplé d'étendue et était recouverte d'un exsudat vert sale qui lui donnait un aspect fongueux. Les ganglions de l'aisselle étaient fortement engorgés. Après que la nature tuberculeuse du mal fut sûrement établie par l'examen microscopique, on en délivra l'enfant par une intervention chirurgicale énergique.

La cause de l'infection était d'abord restée obscure, mais on apprit plus tard que l'enfant avait été confié aux soins d'une jeune fille de 13 ans souffrant d'un lupus du nez.

ZEITSCHRIFT FUR HYGIENE, 11e VOL.

P. Liborius. — Recherches sur l'action désinfectante de la chaux.

Après un court historique dans lequel l'auteur rappelle les expériences de Fischer, Virchow, Haussmann et Koch, il nous indique sa technique en quelques pages, puis le résultat de ses expériences.

La chaux a été employée en solution dans de l'eau (0,1232 à 0,1344 0/0). M. Liborius mélangeait une certaine quantité de ce liquide avec du bouillon en putréfaction par exemple; puis à divers intervalles, il recueillait un peu du dépôt formé pour l'ensemencer dans de la gélatine.

En opérant ainsi avec du bouillon putréfié, l'auteur a trouvé qu'il fallait au moins 50 centimètres cubes d'eau de chaux pour désinfecter 25 centimètres cubes de bouillon en 24 heures.

Les cultures pures de fièvre typhoïde se sont montrées plus sensibles à l'action de l'eau de chaux. Un contenu de 0,0074 de ce corps suffisait déjà à tuer rapidement les bacilles.

Pour le choléra, on détruisait les bacilles, en faisant agir pendant 6 heures 100 centimètres cubes d'eau de chaux sur 400 centimètres cubes de culture.

Odo Bujwid. — Une réaction chimique pour les bacilles du choléra.

Si l'on ajoute, à une culture *pure* de choléra dans du bouillon, 5 à 10 0/0 d'acide chlorhydrique, on observe au bout de quelques minutes une coloration rose-violette dont l'intensité croît rapidement pendant une demi-heure. Elle reste un jour ainsi colorée, puis la teinte brunit à la lumière.

On peut déjà observer cette réaction avec des cultures de 12 heures cultivées à 37°.

Si la culture n'est pas pure, la réaction n'a pas lieu.

Le bacille de Prior-Finkler donne une coloration semblable, mais d'une nuance plus brune et moins intense.

Les bactéries du charbon, de la septicémie des souris, le Bacillus subtilis, quelques microcoques de l'air, les bactéries des matières fécales ne donnent pas cette réaction.

On peut obtenir la réaction avec d'autres acides minéraux : l'acide azotique, l'acide sulfurique; avec les acides organiques, on n'obtient rien.

Dr Fischer. — Recherches bactériologiques pendant un voyage aux Indes.

L'auteur a fait pendant ce voyage des études sur la phosphorescence des poissons.

Il a trouvé qu'elle était causée par des bâtonnets courts et épais, de la longueur du 1/4 du diamètre d'un globule rouge de sang humain.

Ces organismes se cultivent très bien sur la gélatine et la gélose. Les cultures paraissent phosphorescentes dans l'obscurité.

L'auteur n'a pas réussi à rendre phosphorescents des poissons vivants en les enduisant avec ses cultures.

Yersin.

INSTITUT PASTEUR

RENSEIGNEMENTS STATISTIQUES SUR LES PERSONNES TRAITÉES DU 1er AU 31 MAI 1887.

Personnes traitées mortes de rage.

Sierra, Rodriguez, Manuel, d'Utrera, Espagne, âgé de 4 ans, mordu le 19 mars par un chien, à la main gauche face palmaire, 2 morsures, et à l'index droit, 2 morsures. Toutes ont saigné. Cautérisé aussitôt au nitrate d'argent. La rage du chien a été constatée du vivant de l'animal. Traité du 1er au 17 avril 1887. Pris de rage le 28 avril.

Espin, Jose-Rodriguez, d'Utrera, Espagne, âgé de 44 ans, mordu le 19 mars par le même chien que Sierra Rodriguez; poignet droit, 11 morsures, index gauche, 3 morsures, quatorze morsures en tout ayant toutes saigné. Cautérisé aussitôt au nitrate d'argent. Rage du chien constatée du vivant de l'animal. Traité du 1er au 17 avril 1887. Pris de rage le 17 mai.

Renseignements donnés par M. l'Alcade d'Utrera, sans rapport médical.

INSTITUT PASTEUR

STATISTIQUE[1] DU TRAITEMENT PRÉVENTIF DE LA RAGE. — MAI 1887

	A			B			C		
Morsures à la tête et à la figure { simples	»	**3**	**6**	»	**2**	**4**	»	»	»
{ multiples	»	**3**		»	**2**		»	»	
Cautérisations efficaces	1	»	»	»	»	»	»	»	»
— *inefficaces*	2	»	»	»	»	»	»	»	»
Pas de cautérisation	3	»	»	4	»	»	»	»	»
Morsures aux mains { simples	»	**2**	**8**	»	**16**	**47**	»	**4**	**13**
{ multiples	»	**6**		»	**31**		»	**9**	
Cautérisations efficaces	1	»	»	4	»	»	»	»	»
— *inefficaces*	2	»	»	25	»	»	10	»	»
Pas de cautérisation	5	»	»	18	»	»	3	»	»
Morsures aux membres et au tronc { simples	»	**3**	**9**	»	**14**	**34**	»	**4**	**10**
{ multiples	»	**6**		»	**20**		»	**6**	
Cautérisations efficaces	1	»	»	5	»	»	1	»	»
— *inefficaces*	4	»	»	17	»	»	4	»	»
Pas de cautérisation	4	»	»	12	»	»	5	»	»
Habits déchirés	9	»	»	29	»	»	8	»	»
Morsures à nu	»	»	»	5	»	»	2	»	»
Morsures multiples en divers points du corps	»	**2**	**2**	»	**4**	**4**	»	**1**	**1**
Cautérisations efficaces	»	»	»	1	»	»	»	»	»
— *inefficaces*	»	»	»	2	»	»	1	»	»
Pas de cautérisation	2	»	»	1	»	»	»	»	»
Habits déchirés	2	»	»	2	»	»	1	»	»
Morsures à nu	2	»	»	4	»	»	1	»	»
Totaux. { **Français et Algériens**	..	**14**	**25**	..	**70**	**89**	..	**16**	**24**
{ **Etrangers**	..	**11**		..	**19**		..	**8**	
		A			B			C	
TOTAL GÉNÉRAL					**138**				

1. Pour l'interprétation des termes et la signification des diverses colonnes du tableau, se reporter aux statistiques précédentes, p. 95, 143 et 207.

Les animaux mordeurs ont été :
Chiens, 124 fois ; chats, 8 fois ; vache, 1 fois ; loup, 5 fois.

Le Gérant : G. MASSON.

Sceaux. — Imprimerie Charaire et fils.

1re ANNÉE. JUILLET 1887. N° 7

ANNALES

DE

L'INSTITUT PASTEUR

SUR LA LUTTE DES CELLULES DE L'ORGANISME CONTRE L'INVASION DES MICROBES,

Par M. ÉLIE METSCHNIKOFF[1].

En examinant le monde microscopique qui se développe abondamment dans diverses infusions, nous pouvons fréquemment observer la lutte qui s'engage entre les représentants de la flore et de la faune des microbes. Plusieurs animaux unicellulaires, tels que les amibes et autres Rhizopodes, ainsi que les infusoires flagellés et ciliés, se nourrissent de différentes bactéries, qu'ils dévorent en quantité pour les englober dans leur protoplasma, afin d'en tirer les matériaux nutritifs nécessaires. Bien souvent de petites monades arrivent, et cela en peu de minutes, à introduire dans leur corps des filaments de *leptothrix* dix fois plus longs qu'elles-mêmes.

Chez les animaux plus élevés dans la série du règne animal,

1. A raison de l'intérêt et de l'attention qu'excite en ce moment la nouvelle théorie des phagocytes de M. Metschnikoff, nous avons demandé à l'auteur de vouloir bien l'exposer lui-même dans ces *Annales*. Il nous a répondu par l'excellent article suivant, dans lequel il a fait entrer les résultats d'expériences encore inédites. N. D. L. R.

et composés de plusieurs couches de tissu cellullaire, comme chez les Éponges, la plupart des éléments du corps jouissent de la même faculté que les Protozoaires. A l'exception de l'ectoderme, tégument extérieur de l'éponge (par exemple de la spongille d'eau douce), tout le reste de l'organisme est composé de cellules aptes à englober différents corps solides servant à nourrir l'animal. Dans le cas où ces corps parvenus dans l'intérieur de la spongille sont trop grands pour être enveloppés par une seule cellule, il s'amasse dans ce but un nombre plus ou moins considérable de ces dernières. Ainsi j'ai observé des faisceaux de leptothrix enveloppés par une gaîne composée de cellules de la couche moyenne (mésoderme) de la spongille.

Chez les Éponges, comme chez les Protozoaires, la digestion s'opère dans l'intérieur des cellules, et pourrait être nommée pour cela *digestion intracellullaire*. Il serait trop long d'énumérer ici les animaux possédant ce mode de digestion. Pour être bref, disons que les représentants des classes inférieures de Métazoaires (comme les Cœlentérés, les Turbellariés), sont presque tous aptes à la digestion intracellulaire opérée par les cellules de l'entoderme (couche interne). Mais, tandis que, chez les animaux plus élevés, cette digestion est remplacée par une digestion extracellulaire ou diastasique (enzymotique), le mode primitif s'observe encore dans les cellules mésodermiques qui, étant sous beaucoup de rapports comparables à des amibes ou des Actinophryens, conservent aussi la faculté d'englober des corps solides avec lesquels elles entrent en contact.

Chez les Spongiaires seulement, le travail des cellules mésodermiques sert à nourrir l'animal entier; chez tous les autres représentants du règne, la fonction digestive se concentre dans l'appareil entodermique. Mais néanmoins les cellules du mésoderme mettent à l'œuvre leur faculté d'englober et de digérer des corps solides toutes les fois qu'il s'agit de résorber des cellules affaiblies ou mortes, ou bien des corps étrangers introduits dans les tissus de l'animal. Comme l'a montré *M. Ranvier*, la résorption des fibres nerveuses mortifiées s'accomplit à l'aide des cellules amiboïdes qui s'incorporent la myéline, précisément de la même manière que les leucocytes englobent la graisse ou le carmin injectés dans la cavité abdominale d'un mammifère. De même les muscles et les nerfs de la queue des têtards, pendant

leur métamorphose en grenouilles, deviennent la proie de cellules amiboïdes qui entourent des pièces conservant encore la structure des faisceaux musculaires normaux. Pendant la métamorphose si compliquée des mouches, la plus grande partie des tissus larvaires est complètement dévorée par une grande quantité de leucocytes, comme l'a démontré récemment *M. Kowalevsky*.

Mais le rôle des cellules amiboïdes n'est nullement restreint aux phénomènes de la résorption des tissus affaiblis ou morts. Elles servent aussi comme moyens de lutte de l'organisme contre les microbes parvenus dans les tissus de l'animal. Comme les amibes ou les infusoires cités plus haut, ces cellules, auxquelles j'ai donné le nom général de *phagocytes*, entourent par leur protoplasma le microbe envahisseur, et le digèrent d'après le mode de la digestion intracellulaire.

Pour mieux observer le phénomène indiqué, j'ai choisi des animaux transparents, tels que les Daphnies, petits crustacés d'eau douce qui sont souvent sujets au parasitisme d'un champignon inférieur de la famille des levures (*Monospora biscupidata*). Les spores du parasite, en forme de longues aiguilles, pénètrent avec la nourriture dans le canal alimentaire, d'où, en perforant la paroi de l'intestin, elles s'introduisent dans la cavité du corps de la daphnie. Mais dès que les spores paraissent au delà de l'intestin, il s'engage aussitôt une lutte entre elles et les leucocytes qui, isolément ou à plusieurs, englobent la spore, et la transforment en un amas de grains informes, sauvant ainsi l'animal du danger auquel il était exposé. Tandis que pour la majorité, (80 °/₀), des daphnies infectées, ce rôle prophylactique des leucocytes atteint son but, dans des cas plus rares, (20 °/₀), les spores échappent à leur action, et parviennent à germer en donnant un nombre considérable de conidies qui, dans un temps assez court, envahissent la cavité du corps entier et finissent par tuer l'animal. Dans ce cas, après la confirmation de la maladie, les leucocytes continuent à lutter en s'incorporant une partie des conidies, mais comme celles-ci se multiplient rapidement et détruisent les phagocytes, la victoire reste toujours du côté du parasite.

Chez les animaux supérieurs et l'homme lui-même, il s'opère égalcment une lutte des éléments cellulaires contre l'invasion des microbes, mais ce combat est dans la plupart des cas plus compliqué que chez les daphnies. Le rôle des phagocytes est ordinairement distribué entre deux espèces de cellules. Les unes, plus petites, à noyau lobé ou multiple, les leucocytes; dans le sens le plus restreint du mot, sont dispersées dans tous les tissus (cellules migratrices), et concentrées dans les systèmes lymphatique et sanguin, d'où elles émigrent en cas de besoin dans chaque partie du corps envahie par les parasites. Je donne à ces cellules le nom général de *microphages*. J'adopte par contre le nom de *macrophages* pour les cellules fixes du tissu conjonctif, les cellules épithéliales des alvéoles pulmonaires, en général, toutes les sortes d'éléments capables d'englober des corps solides, et munis d'un seul grand noyau moins facile à colorer que celui des microphages. Entre les deux espèces de phagocytes, il existe des états transitoires : ainsi il est démontré (dans un travail qui n'a pas encore été publié) qu'il s'opère une transformation des vrais leucocytes émigrés en cellules fixes, pendant laquelle le noyau lobé ou multiple devient plus grand et entier.

Ce n'est que dans les cas exceptionnels que l'organisme subit l'invasion microbienne sans lui opposer aucune résistance de la part des phagocytes. Dans ces cas, la maladie prend sa marche la plus rapide et tue infailliblement l'animal. Ainsi les bactéries du choléra des poules se multiplient dans l'organisme de ces gallinacés et des pigeons, sans que les phagocytes soient en état d'englober ou de détruire même un seul de ces parasites. Chez le cobaye, où ces mêmes microbes produisent une affection locale, suivie dans la plupart des cas par la guérison de l'animal, on peut facilement constater le rôle thérapeutique des phagocytes. Dans l'amas des cellules de pus qui s'accumulent autour du point d'inoculation du microbe, on distingue notamment des microphages remplis de bactéries du choléra des poules.

Dans le charbon, affection si rapidement mortelle chez plusieurs animaux, comme les souris, les cobayes et les lapins, la lutte de la part des microphages est presque nulle, de sorte que, dans le sang ou dans la substance de la rate, on observe des

milliers de bactéridies libres à côté d'une grande quantité de leucocytes complètement hors d'état de prendre les microbes dans leur protoplasma. Il est facile de constater que cette inaptitude ne résulte nullement de la paralysie des leucocytes, puisque ceux-ci se meuvent en même temps à leur façon ordinaire, et englobent aussi des petits corps étrangers, ainsi que les microbes autres que les bactéridies. Ce ne sont que les macrophages de la rate qui opposent une certaine résistance à l'invasion des bactéridies chez les animaux cités, mais cette lutte est trop minime pour qu'il en sorte un résultat favorable pour l'animal infecté.

Nous observons un tout autre ordre de phénomènes dans le cas où le cobaye et le lapin sont inoculés, non pas par le virus fort du sang de rate, mais par le vaccin faible de bactéridies, obtenu par la méthode de MM. *Pasteur*, *Chamberland* et *Roux*. L'inoculation (sous la peau de l'animal) est suivie d'une réaction leucocytaire, pendant laquelle un bon nombre de microphages entourent les filaments du vaccin, qui deviennent ainsi la proie de phagocytes, et se détruisent dans l'intérieur des cellules. Il en est de même pour le second vaccin et les bactéridies virulentes, inoculés sous la peau de lapins qui ont été vaccinés antérieurement. Pour me convaincre de l'action bactéricide des microphages, je me suis servi d'une ancienne solution aqueuse de Vésuvine, qui n'était pas en état d'altérer les bactéridies vivantes, mais colorait en brun vif les individus déjà morts. En ajoutant quelques gouttes de cette solution à des préparations d'exsudation leucocytaire, accumulée autour des bactéridies (dans les conditions mentionnées), je pouvais constater que la plupart des bâtonnets, englobés dans le protoplasma des microphages, prenaient aussitôt la coloration brune, tandis que les cellules restaient incolores et continuaient à vivre, en manifestant leurs mouvements amiboïdes. Après un séjour prolongé dans le contenu des leucocytes, les bactéridies changeaient tellement d'aspect que souvent leurs fragments étaient à peine reconnaissables comme tels.

Les mêmes phénomènes ont été à maintes reprises observés après l'inoculation des bactéridies charbonneuses sous la peau de grenouilles maintenues à une température au-dessous de 20° C. Dès le lendemain de l'opération, on était sûr de trouver

une quantité de leucocytes remplis de bactéridies, dont un bon nombre montrait déjà la réaction de la vésuvine. Les jours suivants, tous ou presque tous les bacilles charbonneux étaient englobés par les microphages, et beaucoup de ces bactéridies étaient déjà en voie de destruction.

Quoique ces expériences démontrent directement l'action bactériphage et aussi bactéricide des leucocytes, il fallait néanmoins rechercher l'influence du liquide lymphatique sur les microbes introduits. Afin d'éliminer pour un certain temps le rôle des phagocytes, j'inoculais les spores du virus charbonneux dans la chambre antérieure de l'œil d'une grenouille, ainsi que d'un mouton et d'un lapin réfractaires. Dans toutes ces expériences sans exception, les spores germaient au bout de peu de temps, et il se développait dans l'humeur aqueuse une masse de bactéridies souvent sous la forme de filaments assez longs. Mais ce développement du virus charbonneux était bientôt suivi d'une ophtalmie, durant laquelle la chambre antérieure se remplissait de leucocytes émigrés qui commençaient leur lutte active contre les bactéridies. Il se formait un vrai hypopyon, dans le pus duquel on pouvait observer quantité de leucocytes contenant des bacilles incolores ou brunis par la vésuvine. Peu à peu le nombre de bactéridies libres devenait plus restreint, et jamais l'inoculation dans l'œil chez ces animaux réfractaires ne fut suivie d'une infection générale. En modifiant l'expérience, j'ai introduit plusieurs fois des spores du charbon sous la peau de grenouilles. Mais tant que ces spores sont injectées avec un liquide, bouillon, ou eau distillée, elles n'arrivent jamais à donner des bactéridies, parce qu'elles sont aussitôt englobées par les leucocytes présents dans la lymphe sous-cutanée. Dans les cas au contraire où j'introduisais des filaments de soie imprégnés par les spores, celles-ci, abritées contre l'action immédiate des leucocytes, donnaient un certain nombre de bactéridies qui, au bout de quelque temps, devenaient tout de même la proie de microphages accumulés.

En poursuivant mes recherches sur ce sujet, je suis parvenu à un mode d'expérimentation encore plus démonstratif. Aidé par le conseil de M. *Kroutizine*, botaniste à Saint-Pétersbourg, je me suis servi de sacs cylindriques préparés avec la moelle de roseaux (Phragmites communis). Après avoir muni l'intérieur

d'un sac pareil d'un fil de soie avec des spores charbonneuses, j'attachais le bout libre du sac et je l'introduisais (en suivant pendant toute l'opération des règles de l'antisepsie la plus rigoureuse possible) sous la peau d'une grenouille verte. Le liquide de la lymphe, traversant la paroi du sac à l'aide de la diffusion, parvient à humecter les spores, qui dès le second jour de l'opération commencent à germer abondamment. Il se développe ensuite, à l'abri des leucocytes, qui ne sont pas capables de traverser la membrane du sac, une grande quantité de bâtonnets et de filaments charbonneux dans le liquide appartenant à l'animal réfractaire. Quelquefois j'introduisais, en même temps que le sac décrit plus haut, un morceau de rate d'une souris charbonneuse sous la peau de la même grenouille. Au bout de cinq ou six jours, je pouvais constater la présence des bactéridies de la rate, pour la plupart mortes, dans l'intérieur des leucocytes, tandis que le sac était rempli d'une masse de bactéridies vivantes, dont la virulence intacte était prouvée par la réussite des inoculations.

Tout cet ensemble d'expériences et d'observations nous prouve clairement que, dans la lutte de l'organisme contre le virus charbonneux, les éléments phagocytaires jouent un rôle actif et considérable, dont la valeur ne peut plus être niée.

Pour répondre à la question de savoir si l'action microbicide des phagocytes, observée dans la maladie des daphnies et dans le charbon, n'est pas quelque chose d'accidentel, mais reste véritablement la manifestation d'une règle générale, il fallait rechercher plusieurs autres maladies infectieuses, surtout celles qui finissent le plus souvent par la guérison, et y prouver le rôle analogue des phagocytes. Je me suis mis d'abord à étudier l'erysipèle [1]. Les résultats obtenus par moi, ainsi que les recherches antérieures

1. Pour plus de détails au sujet de l'érysipèle, on pourra consulter l'analyse de mon travail sur l'érysipèle, fait par M. *Wasserzug* dans le n° 4 des Annales de l'Institut Pasteur, p. 197. A la fin de sa revue, M. *Wasserzug* me fait émettre l'opinion que « tous les leucocytes ne sont pas des phagocytes » et que ce dernier rôle est joué surtout par les leucocytes du rein, tandis que j'ai dit que le rôle des phagocytes n'est nullement restreint aux leucocytes et qu'il y a un bon nombre d'autres cellules phagocytes, notamment celles de la rate. Du reste, j'ai constaté que les leucocytes du sang sont également en état d'englober les bactéries injectées dans les veines.

de M. *Fehleisen*, prouvent que la lutte pendant le développement de l'érysipèle présente une grande analogie avec les phénomènes décrits pour les suites de l'inoculation des bactéridies dans la chambre antérieure de l'œil des animaux réfractaires. Après que le *Streptococcus erysipelatis* s'est propagé dans le tissu cutané et sous-cutané de l'homme, il s'opère une réaction inflammatoire qui amène une grande quantité de microphages sur le champ de bataille. Ces phagocytes englobent peu à peu les parasites, les détruisent entièrement, et les transforment en granules capables de se colorer par les couleurs d'aniline. Les macrophages se multiplient vers la fin de la maladie à l'aide de division indirecte (karyokinèse du noyau) et, étant incapables de s'incorporer les streptococcus, servent à englober les leucocytes affaiblis et à résorber les détritus des cellules mortifiées.

En étudiant les organes intérieurs dans deux cas mortels de fièvre malarique, j'ai pu me convaincre aussi d'une action très marquée des phagocytes dans cette maladie. Ce sont surtout les macrophages de la rate et du foie qui englobent des quantités souvent surprenantes de parasites malariques, appartenant au groupe voisin des coccidies. Il faut remarquer que ces microbes (que j'ai observés pour la plupart dans leur état amiboïde) deviennent la proie des phagocytes avec les globules rouges du sang, dans l'intérieur desquels ils siègent généralement. L'accumulation du pigment noir dans les phagocytes s'explique, à ce qu'il me paraît, en admettant que les hématies avec les parasites qu'elles contiennent se dissolvent plus ou moins dans le protoplasma de la cellule, tandis que le pigment, comme une substance beaucoup plus résistante, se conserve dans l'intérieur du phagocyte pour s'agglomérer avec des nouvelles quantités de mélanine [1].

Dans un troisième cas, où l'autopsie, pratiquée par M. *Stroganoff*, montra les résidus d'une fièvre malarique durant depuis longtemps, les phagocytes de la rate contenaient encore

1. Je viens de recevoir de la part de M. *Golgi* son article : « Ancora sulla infezione malarica, » tiré de la *Gazzetta degli Ospitali*, n° 53, 1886, où il fait déjà mention de corps pigmentés dans l'intérieur des globules blancs du sang, et où il exprime l'idée que ce fait pourrait servir à expliquer la disparition spontanée de l'infection malarique.

des quantités considérables de mélanine, tandis qu'il était impossible de trouver un seul parasite malarique conservé.

Dans une autre maladie typique, le typhus à rechutes, le sang est rempli, comme on le sait par la découverte d'*Obermeier*, par une masse de spirilles excessivement mobiles, qui ne se trouvent que pendant l'accès de fièvre. Disparaissant dans la période d'apyrexie, ces microbes reparaissent pendant la rechute suivante, etc. Comme il a été impossible de trouver des spirilles dans l'intérieur des leucocytes pendant l'apyrexie aussi bien que pendant l'accès, et comme il est suffisamment connu que cette maladie finit presque toujours par une guérison spontanée et complète, on a prétendu qu'elle nous montre un exemple où la victoire de l'organisme sur les spirilles est obtenue sans un concours quelconque de la part des phagocytes. Pour résoudre cette objection, intéressante au point de vue principal, je me suis mis à étudier le typhus à rechutes des singes, chez lesquels l'inoculation d'un sang contenant des spirilles donne toujours des résultats positifs, ainsi que l'ont démontré MM. *Carter* et *Koch*. Grâce à l'obligeance de M. le prince d'Oldenbourg, ainsi que de M. *Dorochewsky*, j'ai pu me procurer le matériel nécessaire, à l'aide duquel j'étais en état d'étudier quelques points principaux de la question.

Le typhus à rechutes est une vraie maladie du sang. Au début de l'accès, quand on trouve des spirilles dans chaque goutte de sang tirée des vaisseaux périphériques, la rate en est encore complètement dépourvue. Dans un état plus avancé de la maladie, la quantité des spirilles dans la rate est beaucoup inférieure à celle du sang. Cet état des choses change radicalement vers la fin de l'accès, car alors tous les spirilles sont transportés précisément dans la rate. Mais au début de l'apyrexie il n'y a qu'une fort minime quantité de microbes libres ; la plupart des spirilles sont englobés par les leucocytes à noyau multiple qui abondent dans la substance de la rate. Souvent tout le contenu du microphage se trouve feutré de spirilles, qui forment alors un amas informe de filaments. Jamais je n'ai pu trouver de spirilles dans l'intérieur des macrophages, ni dans les cellules lymphoïdes à noyau unique qui forment les corpuscules de Malpighi.

Dans une période plus avancée de l'apyrexie, il m'était beau-

coup plus difficile de retrouver les spirilles ; mais j'ai pu constater leur existence dans l'intérieur des microphages de la rate encore 32 heures après la crise.

Une émulsion de la rate dans la période initiale de l'apyrexie, contenant une grande quantité de spirilles englobés, injectée sous la peau d'un macaque, a provoqué chez ce dernier un accès caractéristique de typhus à rechutes, ce qui indique que les spirilles contenus dans les leucocytes restent encore pour quelque temps à l'état vivant.

Il résulte donc de mes recherches que le typhus à rechutes, au lieu d'être en désaccord avec la théorie des phagocytes, nous donne une nouvelle preuve en sa faveur, puisqu'il vient d'être démontré que l'accès dure pendant la vie libre des spirilles dans le sang et cesse alors que ces parasites deviennent la proie des phagocytes.

Il ne faut pas croire cependant qu'il suffit que les microbes soient englobés par les phagocytes pour que l'organisme soit délivré de leur attaque. Ainsi il existe un bon nombre de maladies où l'animal succombe par suite d'une infection, quoique la plupart des parasites provocateurs reste dans l'intérieur des cellules. C'est le cas pour la septicémie des souris de M. *Koch*, pour la lèpre et le tuberculose. On a même cru trouver dans ces maladies une objection sérieuse contre la théorie des phagocytes. Mais, pour obtenir la guérison, il est indispensable de tuer le microbe ou pour le moins de le rendre complètement inoffensif. Or, nous voyons des cas où la cellule est dans l'impossibilité d'obtenir ce résultat, comme il y a des substances qui ne peuvent pas être digérées par nos intestins, d'où elles sortent complètement intactes. Il est à remarquer que les bacilles de la lèpre et de la tuberculose se distinguent justement par la solidité de leur membrane extérieure, ce qui rend leur coloration plus difficile.

Les bacilles de la septicémie des souris, munis d'une membrane moins dure, surmontent néanmoins la résistance des phagocytes chez les souris, et finissent par tuer l'animal, quoique l'opposition de l'organisme dans ce cas prolonge son existence plus longtemps qu'avec l'infection charbonneuse, où les bactéridies se développent sans rencontrer aucune réaction de la part des phagocytes. La lèpre et la tuberculose se distinguent justement par leur caractère chronique. Dans le cas où la septicémie de

Koch provoque seulement une maladie passagère, comme chez les lapins, les bacilles se trouvent aussi dans l'intérieur des phagocytes, des microphages ainsi que des macrophages, mais ici ces cellules détruisent les microbes plus efficacement que chez les souris.

Ce bref exposé des faits acquis nous fait admettre que le rôle prophylactique des phagocytes, au lieu d'être un phénomène exceptionnel, se manifeste au contraire comme une règle générale pour tout le règne animal. Une fois parvenus à ce résultat, il nous devient plus facile de comprendre l'essence des phénomènes compliqués de l'inflammation. Il est très bien prouvé que chez les vertébrés la réaction inflammatoire aboutit à l'émigration des leucocytes à travers les parois des vaisseaux sanguins. Chez les invertébrés, complètement dépourvus de système circulatoire, ou bien possédant des vaisseaux lacunaires, il ne se produit point d'émigration, mais il existe tout de même une réaction cellulaire contre l'invasion d'un corps étranger. Cette réaction consiste en un rassemblement de phagocytes autour de ce corps étranger, n'importe que ce soit une bactérie ou un autre être vivant, ou bien un corps dépourvu de vie. Dans le cas où l'objet de la réaction est assez petit pour être englobé par des cellules isolées, nous le retrouvons dans l'intérieur des phagocytes, comme par exemple après l'injection de grains de carmin ou d'une émulsion quelconque. Les corps plus volumineux sont entourés par une agglomération de phagocytes, qui aboutit souvent à la production d'une enveloppe, composée de tissu conjonctif. Nous voyons donc que le phénomène le plus général de la réaction inflammatoire consiste en une opposition des phagocytes contre l'aggression, n'importe que ces phagocytes proviennent du tissu environnant ou bien du sang, d'où ils sortent par voie d'émigration à travers la paroi. Si nous nous rappelons les faits qui ont été cités à propos de la nutrition intracellulaire mésodermique des éponges, nous serons en état d'apercevoir une grande analogie entre ce phénomène et la réaction phagocytaire, essence de toute inflammation. Chez les éponges il n'existe même pas de limite tranchée entre ces deux ordres de phénomènes, puisque toujours un corps étranger, parvenu dans l'intérieur du mésoderme, que ce soit un corps alimentaire ou bien un morceau de substance indigeste, est avant tout entouré par les cel-

lules amiboïdes du mésoderme qui sont de vrais phagocytes.

On peut donc se faire l'idée générale suivante de l'évolution des phénomènes inflammatoires et du système des organes défensifs dans l'échelle animale. Chez les Métazoaires inférieurs l'alimentation ainsi que la réaction contre l'invasion étrangère sont réunis dans les tissus phagocytaires, l'entoderme et le mésoderme. Dans l'embranchement des Cœlentérés ainsi que chez les Turbellariés, l'entoderme est déjà plus complètement séparé du mésoderme, quoique ses éléments conservent encore leur faculté de digestion intracellulaire. En introduisant un corps étranger dans la gelée transparente des méduses possédant des cellules amiboïdes du mésoderme, nous voyons bientôt autour de ce corps une accumulation d'une masse plus ou moins abondante de ces cellules qui se comportent comme de vrais phagocytes. Ces mêmes cellules se rassemblent aussi autour des œufs non fécondés de ces méduses pour les dévorer de la même manière que les parcelles du corps introduit. Il se sépare donc chez les Cœlentérés, d'un système qui est uni chez les Éponges, un tissu mésodermique constitué par des cellules migratrices ou amiboïdes, dont le rôle consiste à englober les éléments affaiblis de l'organisme aussi bien que les corps étrangers, et parmi ceux-ci les microbes envahisseurs. Ce système défensif, composé de cellules mésodermiques conservant leur faculté de digestion intracellulaire lors même que l'entoderme a depuis longtemps perdu cette propriété, devient de plus en plus compliqué dans la série progressive animale. Constitué d'abord par une seule espèce de cellules (comme chez les Acéphales ou les Cténophores) il se différencie en deux sortes d'éléments — les corpuscules sanguins, (leucocytes), et les cellules en forme d'étoile du tissu conjonctif. Comme je l'ai démontré pour les Daphnies et comme l'a prouvé dernièrement M. *Balbiani* pour les autres Arthropodes, ces deux formes d'éléments représentent de vrais phagocytes, capables de dévorer les microbes. Chez les Vertébrés, il se développe de grands amas de phagocytes qui sont plus ou moins intimement liés avec le système sanguin, comme dans la rate et la moelle des os, ou dans le système lymphatique (glandes). Il apparaît en outre des amas phagocytaires dans les endroits le plus exposés à l'agression des microbes, comme dans la cavité buccale, où nous trouvons les tonsilles et les autres « glandes » leucocytaires, dans

les bronches et dans l'intestin (plaques de Peyer, glandes solitaires). Comme l'a démontré M. *Stöhr* dans une série de travaux remarquables, il se produit à travers ces organes phagocytaires une migration continuelle de leucocytes. Je crois pouvoir affirmer que ces cellules s'opposent à l'invasion continuelle des microbes, qu'elles dévorent en quantité. En observant les leucocytes des mucosités tonsillaires chez les individus bien portants, je les ai souvent trouvés remplis d'une quantité de bactéries appartenant à des espèces différentes.

La migration plus considérable encore qui s'observe pendant l'inflammation chez les vertébrés à sang coloré sert aussi à constituer une opposition phagocytaire à la suite de l'apparition d'un corps étranger. Si la nature de ce dernier varie, la réaction phagocytaire varie aussi ; dans le cas où le provocateur de la migration est un corps bénin, il ne se produit qu'une légère accumulation de phagocytes, tandis qu'à la suite de l'introduction de microbes, capables à se propager dans les tissus, la migration aboutit à une vraie suppuration.

En poursuivant la réaction phagocytaire dans la série animale, nous la voyons donc beaucoup plus ancienne que l'apparition des vaisseaux sanguins ou lymphatiques, d'où nous pouvons conclure que l'accumulation de phagocytes présente le phénomène le plus essentiel de l'inflammation, lié généalogiquement avec le mode primitif de la digestion intracellulaire. Cette relation intime nous explique aussi les faits qui constatent les propriétés digestives des leucocytes. Une série d'observateurs, avec M. *Hofmeister* en tête, ont prouvé la présence de peptone dans les leucocytes du pus, et tout dernièrement M. *Rossbach* a constaté l'existence d'un ferment diastasique dans les leucocytes de différents organes, notamment dans ceux des tonsilles.

Le rôle des phagocytes comme éléments de lutte contre les microbes nous explique suffisamment non seulement l'accumulation par voie de migration inflammatoire de ces cellules dans les lieux d'invasion, mais aussi le phénomène général de l'hypertrophie d'organes phagocytaires (rate, glandes lymphatiques, tonsilles, plaques de Peyer, etc.) dans le cours des infections.

La théorie des phagocytes, basée sur l'étude de la lutte de

l'organisme contre les microbes et de la migration inflammatoire comme cas spécial de cette lutte, peut nous servir aussi pour faciliter l'explication des phénomènes extraordinaires de l'immunité naturelle ou acquise. Les observations directes, plusieurs fois répétées, sur la réaction leucocytaire contre l'infection charbonneuse, nous montrent clairement que les phagocytes peuvent s'habituer graduellement à dévorer les microbes qu'ils évitaient au commencement. On peut admettre de même qu'ils acquièrent lentement l'habitude de digérer les microbes qui passaient intacts par le corps du phagocyte. Il est facile d'établir une analogie entre cet ordre de phénomènes et l'adaptation si souvent observée chez différents animaux à un genre de nourriture qui leur était impropre au début. D'après ce point de vue, l'infection se déclare à la suite d'une sorte de refus (s'il est permis d'employer ici ce terme) des phagocytes contre une espèce déterminée de microbes, (comme dans le cas du charbon chez les petits animaux ou du choléra mortel des poules), ou d'une « dyspepsie » de ces cellules dans des maladies telles que la tuberculose ou la septicémie des souris, où les bacilles sont englobés mais non détruits par les phagocytes.

Le célèbre botaniste de Strasbourg, M. *de Bary*, en s'associant à ce point de vue général, cite comme un fait analogue la faculté des plasmodiums des Myxomycètes de s'habituer au contact des corps d'une certaine propriété chimique qui était énergiquement évitée au début.

Dans un article intéressant qui vient de paraître, M. *Biondi* [1] pense trouver une objection contre la théorie phagocytaire de l'immunité dans le fait suivant constaté par lui. En injectant des cultures du bacille de la salive dans les veines des cobayes, M. *Biondi* a pu se convaincre de l'immunité parfaite de cette espèce, mais il ne lui a été possible de trouver les microbes que dans le sérum sanguin ; ses efforts pour les découvrir dans l'intérieur des globules blancs lui ont toujours donné des résultats négatifs. Si cependant nous considérons que, d'après M. *Biondi* lui-même, les bacilles quittent le sang après un court intervalle de quelques heures, qu'en général il n'est pas facile de retrou-

1. Die pathogenen Mikroorganismen des Speichels, *Zeitschrift für Hygiene*, V. II, p. 211. Voir aussi, dans ce numéro, aux *Revues et analyses*.

ver les microbes dans les leucocytes sanguins, nous devrons admettre que la question principale n'est nullement décidée par ces recherches. D'après la théorie des phagocytes, il est absolument indifférent que, dans un cas d'immunité naturelle, ce soient les phagocytes du sang ou bien ceux des différents organes qui accomplissent le rôle prophylactique. Il se peut donc bien que dans le cas de M. *Biondi* les bacilles soient dévorés, non par les globules blancs du sang, mais par les phagocytes de la rate, ainsi que nous l'avons vu dans l'exemple du typhus à rechutes. Prise de ce point de vue, l'objection de M. *Biondi* cesse d'en être une. On peut donc admettre en général que la théorie de l'immunité, basée sur celle des phagocytes, se trouve en harmonie avec les faits acquis par la science.

Dans les cas d'immunité obtenue artificiellement à l'aide d'inoculations préventives, il s'agit quelquefois, comme nous l'avons vu pour le charbon, d'habituer les microphages à dévorer une espèce de bacilles qui étaient évités par ces cellules dans leur état naturel. Dans d'autres exemples de prophylaxie, il se peut bien que les phagocytes, étant capables d'englober les microbes pathogènes, ne soient pas toujours en état de les digérer, ce qui provoque alors la manifestation de la maladie. Ainsi on pourrait supposer que le virus rabique, qui ne donne la rage après morsure que dans une minorité de cas, ne se développe pas librement comme les bacilles du charbon ou la bactérie du choléra des poules, mais parvient d'abord dans l'intérieur des phagocytes. Une fois que ceux-ci ont pu suffisamment accomplir leur rôle, le virus se digère et l'inoculation reste sans suites. Le résultat est entièrement opposé dans les cas où les phagocytes sont par quelque raison privés de leur faculté microbicide ; alors le virus suit son cours et la rage éclate. Pour prévenir une telle issue, on habitue donc (à l'aide d'inoculations répétées, faites par le virus de plus en plus fort) les phagocytes à détruire les microbes de la rage, ce qui s'obtient souvent dans un temps assez court, comme dans les cas de traitement après trépanations chez les chiens [1].

1. Voir l'article sur les vaccinations préventives de la rage, de M. *Gamaleia*, dans les *Annales de l'Inst. Pasteur*, n° 5, p. 226.

Les recherches de MM. *Beumer* et *Peiper*[1] ont prouvé que l'intoxication par le virus typhique, une fois supportée par les lapins et les souris, leur confère l'immunité contre les injections ultérieures. Il y a ici une analogie incontestable avec les faits de l'immunité dans les infections; néanmoins il faut toujours tenir compte de la différence entre ces deux ordres de phénomènes, et ne pas oublier que les bacilles du typhus ne sont en état de provoquer chez les rongeurs sus-mentionnés qu'une intoxication par les ptomaïnes, sans leur donner l'infection typhoïde. Il faut donc distinguer l'accoutumance aux poisons chimiques (arsenic, morphine) de l'état réfractaire aux infections.

En résumant notre étude, nous pouvons émettre l'espérance que la théorie des phagocytes, quoique encore insuffisamment élaborée, pourra servir à faciliter la solution de plusieurs problèmes de biologie générale.

1. Bacteriologische Studien über Typhusbacillen, *Zeistchr. f. Hygiene*, V. II, 1887, p. 133 et suiv. Voir aussi ces *Annales*, p. 142.

SUR LES CARACTÈRES DE L'AFFAIBLISSEMENT

ÉPROUVÉ PAR LA DIASTASE (AMYLASE) SOUS L'ACTION DE LA CHALEUR,

PAR M. EM. BOURQUELOT.

Lorsqu'on fait agir de l'extrait de malt, ou, ce qui revient au même, une solution aqueuse de diastase sur de l'empois d'amidon à différentes températures, comprises entre 60 degrés et la température de destruction de la diastase, on observe des variations importantes dans la réaction. C'est en 1870 que Schwarzer a insisté le premier sur ce fait[1]. Depuis cette époque, Cornelius O'Sullivan[2] a constaté, et Brown et Héron[3], Kjeldahl[4], ont confirmé l'observation du chimiste anglais, qu'un extrait de malt, après avoir été une fois chauffé à une certaine température, ne peut produire une quantité de sucre plus grande que celle qui correspond à cette température, même si on le fait agir sur l'empois à une température plus basse. Il semblerait donc que si le mode d'action de la diastase varie avec la température à laquelle elle agit, cela tient non pas à la nature de l'amidon, mais plutôt à l'influence de la chaleur sur la diastase.

J'ai eu plusieurs fois l'occasion, soit dans mes recherches sur les propriétés physiologiques du maltose[5], soit dans celles plus récentes sur l'action de la salive sur le grain d'amidon[6], d'observer les faits signalés par les chimistes dont je viens de parler. Il m'a semblé que ce changement, cet affaiblissement dans l'activité de la diastase méritait d'être étudié de près, en

1. *Journ. für prakt. Chemie,* N. Folge. Bd. I. S. 212.
2. Action de l'extrait de malt sur l'amidon. *Moniteur scientifique,* 3e série, t. VI, p. 1218, 1876. Traduit du *Journ. of the chem. Society,* t. II, p. 125, 1876.
3. Beiträge zur Kenntniss des Starke und den Umwandlungen derselben. *Berichte d. d. Chem Ges.* XII, p. 1477, 1879.
4. *Travaux du laboratoire de Carlsberg,* t. I, résumé français, p. 121, 1879.
5. *Journ. de l'anat. et de la phys,* 1886, p. 162.
6. *Comptes rendus de l'Académie des Sciences,* 3 janvier et 17 janvier 1887.

raison surtout des conséquences théoriques qu'on pouvait tirer du phénomène.

La diastase dont je me suis servi a été préparée entre 30° et 35°, en faisant macérer 5 ou 6 heures dans de l'eau distillée de l'orge germé grossièrement pulvérisé, et en additionnant le liquide, exprimé à travers un linge, d'abord d'un demi-volume d'alcool à 90°, pour obtenir un précipité de matières albuminoïdes, qui éclaircit le liquide et lui permet de filtrer rapidement, On précipite ensuite à nouveau par 2 volumes d'alcool à 90°. Le précipité, lavé à l'alcool, est desséché dans le vide, et conservé pour l'usage dans un flacon hermétiquement bouché.

Ce procédé m'a toujours donné de bons résultats, et comme vient encore de le démontrer tout récemment Lintner [1], il fournit un produit qui est supérieur en qualité à ceux qu'on obtient par les autres procédés.

Avant d'exposer mes recherches, je dois dire quelques mots de l'hypothèse qui me paraît actuellement la plus acceptable relativement à l'action de la diastase sur l'amidon, hypothèse qui a du reste inspiré la méthode que j'ai suivie dans mon travail.

L'amidon a pour formule $n\,(C^{24}H^{20}O^{20})$; n étant un nombre élevé indéterminé. Sous l'influence de la diastase, l'amidon préalablement transformé en empois s'hydrate et se dédouble. Mais l'hydratation se fait par phases successives. Dans la première phase, il se produit une dextrine et une molécule de maltose.

$$n\,(C^{24}H^{20}O^{20}) + H^2O^2 = \underset{\text{1re dextrine.}}{(n-1)\,(C^{24}H^{20}O^{20})} + \underset{\text{maltose.}}{C^{24}H^{22}O^{22}}$$

Dans la 2e phase, la dextrine précédente fournit une nouvelle dextrine $(n-2)(C^{24}H^{20}O^{20})$ et une deuxième molécule de maltose. La réaction se continue ainsi jusqu'à ce que la dextrine formée soit inattaquable par la diastase, et l'on a alors un produit composé de cette dernière dextrine et de maltose.

Ce dédoublement, ou plutôt cet enlèvement répété et successif d'une molécule $C^{24}H^{20}O^{20}$ à la molécule amylacée a été appelé

1. Studien über Diastase. *J. f. prakt. Chemie*, Bd. 34, 1886, p. 378.

dégradation. Il n'y a aucun inconvénient à conserver cette expression, et nous dirons que « la dégradation est la caractéristique de l'action de la diastase sur l'amidon[1] ».

On peut suivre les progrès de cette dégradation, de même qu'on peut apprécier la limite qu'elle est susceptible d'atteindre, en tenant compte des propriétés réductrices acquises par la matière. En effet, l'amidon brut ne réduit pas la liqueur cuivrique, mais lorsque la réaction de la diastase sur l'empois a été poussée à son maximum, le liquide sucré exerce sur la liqueur de Fehling une réduction égale à 51 ou 52 centièmes de ce qu'elle serait si l'hydrate de carbone avait été entièrement transformé en glucose. Il en résulte, si l'on donne à ce chiffre de 52 le nom de pouvoir réducteur, que du commencement à la fin de la réaction, le pouvoir réducteur s'est élevé de 0 à 52.

Toutefois, si dans le cours d'une saccharification ordinaire, on trouvait par exemple 26 comme pouvoir réducteur, on n'en pourrait pas conclure que la diastase a effectué la moitié du travail qu'elle peut faire, car, comme me l'ont montré des expériences directes, la résistance des dextrines va en augmentant à mesure que diminue la complication de leur molécule. Le travail effectué est en réalité moindre qu'il ne paraît. On ne peut donc, par cette méthode, avoir que des données relatives sur les progrès d'une saccharification.

Il existe, d'ailleurs, une seconde méthode, pouvant dans certains cas compléter la précédente. Cette méthode repose sur les réactions colorées que l'on obtient en traitant l'amidon en saccharification par l'eau iodée. Ainsi, ajoute-t-on de l'eau iodée à de l'empois liquide au moment où on vient de le mélanger avec une solution aqueuse de diastase, on obtient un liquide bleu, dans lequel on voit flotter de petits grains bleu foncé qui ne sont autre chose que les grains d'amidon gonflés et non liquéfiés. Au bout d'un temps variable, mais qui est d'autant moins long que le liquide renferme plus de diastase, et qui peut être de 1 ou 2 minutes, si on répète la même opération, on

1. Si on admet l'existence d'un produit intermédiaire entre la dextrine et la maltose (malto-dextrine d'Herzfeld), on a un nouveau terme à faire intervenir dans les équations successives, mais l'hypothèse n'en est pas infirmée. Voir Brown et Morris, Uber die nicht kristallisirbaren Producte der Einwirkung von Diastase auf Stärke. *Annalen der Chemie,* 231, p. 72.

constate que les grains n'existent plus; ils ont été liquéfiés, mais le liquide est toujours bleu. Un peu plus tard le liquide, traité de la même façon, prend une teinte bleue violacée. On a ensuite du violet, puis du rouge, du rouge vineux, du jaune, après quoi l'addition d'eau iodée ne détermine plus aucune coloration, alors pourtant que la réaction diastasique n'est pas encore complètement terminée.

Il s'ensuit que si l'eau iodée peut renseigner sur les progrès d'une saccharification, elle ne peut le faire que dans les premières phases de la réaction.

On pensera peut-être qu'on pourrait utiliser encore les données fournies par le polarimètre. L'amidon soluble et les dextrines, qui se forment successivement, possèdent un pouvoir rotatoire beaucoup plus élevé que celui du maltose. Il en résulte, en admettant même que les dextrines aient toutes le même pouvoir rotatoire, comme le prétendent plusieurs chimistes, que le pouvoir rotatoire d'un empois traité par la diastase doit aller en s'affaiblissant à mesure que la saccharification s'avance, et qu'un examen polarimétrique, fait à un moment donné, doit fournir une indication précise sur l'avancement de la réaction. Rien de plus simple en théorie, mais, en pratique, il m'a été impossible de recourir ici à la méthode optique. En effet, pour que la matière puisse être examinée, il faut que la liquéfaction soit complète et que le liquide se soit éclairci, car au commencement de l'expérience, il est plus ou moins lactescent. Or, au moment où l'on peut faire des observations convenables, la saccharification est déjà très avancée, et il ne survient par la suite que des changements optiques insignifiants. D'autre part, il m'a semblé, sans que j'aie pu toutefois trouver un moyen de le démontrer nettement, que le maltose, au moment de sa formation, possède la même propriété que le maltose cristallisé au moment de sa dissolution, c'est-à-dire qu'il présente le même phénomène de la bi-rotation. Son pouvoir rotatoire va en s'accroissant, et n'atteint sa valeur qu'au bout de quelques heures. Il y aurait donc d'une part diminution dans la rotation par la dégradation des dextrines, et d'autre part, augmentation de la rotation par suite de cette propriété du maltose. On s'expliquerait par là que la matière, tout en augmentant en pouvoir réducteur, reste à peu près stationnaire comme pouvoir rotatoire.

J'ai donc été forcé d'abandonner, tout au moins provisoirement, la méthode optique, et les expériences que je vais décrire, dans lesquelles j'ai comparé l'activité d'une diastase naturelle à celle de la même diastase affaiblie sous l'influence de la chaleur, ont été faites à l'aide de la méthode des pouvoirs réducteurs et de celle des colorations par l'iode.

Constatation de l'affaiblissement de la diastase. — Dans un travail antérieur[1], j'ai fait voir que si on mélange de la salive à de l'amidon cru, et que si on porte et maintient ce mélange à une température égale ou supérieure à 57°, la saccharification ne peut être poussée aussi loin que si on traite à froid, par la salive, l'amidon préalablement porté à ces mêmes températures en présence de l'eau; j'ai fait voir en outre que la conclusion qui se dégage de ces faits est que la diastase salivaire s'affaiblit lorsqu'on la porte à ces températures élevées.

Cependant les expériences que j'ai relatées donnent prise à des critiques relatives à l'influence que peut exercer, sur l'affaiblissement de la diastase, soit la présence de l'amidon dans le liquide où on chauffe la diastase, soit le long séjour à la chaleur. Les expériences suivantes sont à l'abri de ces objections. La diastase en solution aqueuse a d'abord été maintenue à une certaine température pendant un temps déterminé, refroidie, puis ajoutée à de l'empois d'amidon. L'analyse a été faite lorsque la réaction pouvait être considérée comme terminée.

Exp. I. Deux prises de 0 gr. 50 de fécule de pommes de terre sont délayées chacune dans 50^{cc} d'eau froide contenus dans un petit ballon de 100 . On porte les ballons dans l'eau d'un bain-marie à l'ébullition, et on les y maintient en agitant sans cesse, jusqu'à ce que la température intérieure du ballon ne monte plus; on atteint ainsi de 97 à 98°. On laisse refroidir.

Dans le ballon n° 1, on ajoute 10^{cc} d'une solution de diastase à 0 gr. 50 pour 100^{cc}, et dans le ballon n° 2, 10^{cc} de cette même solution préalablement maintenue à 68° pendant 12 heures.

Après 3 jours de contact[2] à 21-23°, on a trouvé pour le

1. Sur quelques points relatifs à l'action de la salive sur le grain d'amidon. (*Comptes rendus de l'Académie des sciences*. Séance du 3 janvier 1887.)

2. L'action de la diastase peut être considérée comme terminée au bout de 48 heures. J'ai prolongé la réaction pour être à l'abri de toute erreur à cet égard.

1er essai, un pouvoir réducteur égal à 52,4, et pour le second, 28,4.

Il n'est donc pas douteux que la diastase en solution aqueuse perd de son activité lorsqu'on l'expose à une température voisine de celle de sa destruction.

Recherches effectuées en faisant agir des proportions croissantes de diastase affaiblie sur un même poids d'amidon.

Exp. II. La solution de diastase est à 1/2 p. 100. Elle est maintenue pendant 12 heures à 68°. On prépare quatre ballons d'empois comme dans l'essai ci-dessus, à l'aide de 50cc d'eau et de 0 gr. 50 de fécule pour chaque ballon, on laisse refroidir et on ajoute la diastase affaiblie comme l'indique le tableau suivant :

	Quantité de solution de diastase employée.	Pouvoir réducteur après trois jours de contact.
I	10cc	28,4
II	20cc	28,2
III	30cc	28,2
IV	60cc	28,6

On a tenu compte, pour l'établissement des chiffres de la troisième colonne, des quantités de sucre que la diastase a pu apporter avec elle. On voit qu'on a eu beau augmenter beaucoup la proportion de diastase, on est arrivé sensiblement au même pouvoir réducteur dans tous les cas.

Exp. III. Voici une autre série d'expériences dans laquelle la solution de diastase a été préalablement maintenue à une température de 65 à 66° pendant 18 heures.

L'empois avait été préparé comme on l'a dit ci-dessus avec 6 grammes de fécule délayée dans 300cc d'eau environ. Pour chaque essai on traitait 30cc d'empois par les proportions de diastase affaiblie consignées dans le tableau suivant :

	Quantité de solution de diastase employée.	Pouvoir réducteur après 48 heures de contact.
I	5cc	29,3
II	10cc	30,2
III	15cc	29,7
IV	25cc	30,7

Recherches effectuées en faisant agir une même quantité de diastase sur des poids croissants d'amidon.

Exp. IV. La solution de diastase, à 1/2 p. 100 a été maintenue 67° pendant 12 heures. Volume de la solution de diastase employée : 10cc. L'amidon a été transformé en empois comme il a été dit plus haut.

	Fécule traitée.	Pouvoir réducteur après trois jours de contact.
I	0 gr. 40	32,9
II	0 gr. 80	30,1
III	1 gr.	30,1

Ces recherches montrent qu'on peut faire varier notablement soit la proportion de diastase affaiblie, soit celle d'amidon traité, sans que la dégradation puisse être poussée au delà d'une certaine limite [1].

Ce n'est pas tout. On devait se demander si les premières phases de la saccharification sont accomplies plus rapidement par la diastase ordinaire que par la diastase affaiblie.

Les deux expériences suivantes, instituées à l'aide de la méthode des colorations par l'iode, dont j'ai indiqué les principes à la page 339, répondent à cette question. Dans la première, on compare une saccharification à l'aide d'une certaine proportion de la diastase naturelle à une saccharification déterminée par une plus forte proportion de la diastase affaiblie; dans la deuxième, les deux saccharifications étaient effectuées à l'aide de proportions égales de chacune des deux diastases.

Exp. V. Deux prises de fécule de 0 gr. 50 sont transformées en empois (50cc d'eau) en chauffant au bain-marie jusqu'à 90° ; on les additionne, l'une de 10cc de solution de diastase à 1/2 0/0, l'autre de 20cc de cette même solution préalablement maintenue à 68° pendant 12 heures. L'addition de petites quantités de chacun de ces deux mélanges à de l'eau iodée a donné successivement les résultats suivants :

Temps écoulé.	Diastase naturelle : 10cc.	Diastase affaiblie : 20cc.
3′	Grains intacts	Grains intacts
10′	—	Gr. presque disparus.
13′	—	Gr. disp. Rouge violet
17′	—	Rouge vineux
23′	Gr. disp. Roug. vio.	Jaune rougeâtre

1. Il y aurait évidemment lieu d'étudier le rôle précis du temps ainsi que celui de la température sur cet affaiblissement. Mais ce sont là des recherches qui ne rentrent pas dans la question que je traite actuellement.

35′	Gr. disp.	Jau. rougeât.	Plus de coloration.
42′		— pâle	—
50′		Pas de coloration	—

En se reportant aux expériences I et II, dans lesquelles on s'est servi des mêmes solutions de diastase qu'ici, on verra qu'avec 10^{cc} de diastase naturelle on est arrivé à un pouvoir réducteur de 52,4, tandis qu'avec 20^{cc} de cette diastase affaiblie on n'a atteint que 28,2.

Exp. VI. Dans cette série, on s'est servi d'un empois à 5 gr. de fécule pour 300^{cc} d'eau, préparé comme ci-dessus. On en a traité 20 , d'une part par 5^{cc} de solution de diastase naturelle, et d'autre part, par 5^{cc} de cette solution de diastase préalablement maintenue à 67° pendant 12 heures.

La solution de diastase était à 1/2 0/0.

Temps écoulé.	Diastase non chauffée : 5 cc.	Diastase affaiblie : 5 cc.
4′	Grains intacts.	Grains intacts.
7′	—	—
9′	—	Grains disparus.
15′	Gr. disp. Violacé	Color. violacée.
24′	Col. lie de vin.	— violacée
39′	— faible.	—
49′	— brun pâle.	—
64′	— jau. à pei. sensib.	lie de vin.

Dans des recherches effectuées à part, parallèlement à celles-ci et dans les mêmes conditions de diastase, de température et de proportions d'empois, on a trouvé que dans la saccharification par la diastase non chauffée, le pouvoir réducteur avait atteint 53 après 48 heures de contact à 22-23°, tandis qu'avec la diastase affaiblie on n'avait pu obtenir que 30,1.

Ainsi, la diastase affaiblie, même employée en excès, a perdu le pouvoir de pousser la dégradation jusqu'à sa dernière limite. D'autre part, cette même diastase affaiblie accomplit les premières phases de la réaction aussi rapidement que la diastase naturelle lorsqu'on l'emploie en proportions égales, et plus rapidement lorsqu'on en emploie davantage. Voyons si pendant que la chaleur exerce son action, il ne se produit pas quelque changement chimique de la diastase auquel on pourrait attribuer la cause du phénomène.

Une des hypothèses que l'on peut faire à cet égard est que la diastase, subissant l'action de la chaleur en présence de l'oxygène de l'air, éprouve une oxydation.

Cette hypothèse a été étudiée de la façon suivante :

Un petit ballon de 60^{cc} a été complètement rempli avec une solution de diastase à 1/2 0/0 préparée avec de l'eau distillée bouillie. Ce ballon était fermé à l'aide d'un bouchon en liège traversé par un tube presque capillaire, et on s'était arrangé de telle sorte que la solution de diastase montait à un ou deux centimètres au-dessus du bouchon. Cette solution n'avait donc de contact avec l'air atmosphérique que par une surface égale à la section transversale du tube de verre, c'est-à-dire par une surface à peu près nulle.

Le ballon a été porté dans une étuve réglée entre 68°,5 et 69°, exposé à cette température pendant 8 heures, puis refroidi ; 10^{cc} de cette solution de diastase furent ensuite ajoutés à 0 gr. 50 d'amidon préalablement transformé en empois.

Après 48 heures de contact on a trouvé un pouvoir réducteur égal à 24.2.

D'autre part, 60^{cc} de la même solution primitive de diastase (1/2 0/0) furent versés dans un ballon d'une contenance de 200^{cc} environ. La surface du contact avec l'air atmosphérique était donc très large. Ce ballon fut placé en même temps que le précédent dans l'étuve à 69° et, lorsque le liquide eut atteint une température voisine de 69°, le ballon fut fermé à l'aide d'un bouchon traversé par un tube de verre enfoncé jusque dans le liquide. Cette dernière précaution empêchait l'évaporation. Le reste de l'expérience comme ci-dessus.

On obtint ainsi un pouvoir réducteur de 25,1.

Ces deux expériences paraissent indiquer que la présence et l'absence d'oxygène n'ont pas d'influence marquée sur l'affaiblissement de la diastase. Il semblerait même que l'affaiblissement est moindre en présence de l'air. Mais il y a lieu de supposer qu'il s'établit dans le 2e ballon une légère évaporation qui fait que le liquide reste à une température inférieure, de 1 ou 2 dixièmes de degrés, à celle du liquide du 1er ballon. C'est sans doute à cette différence de température qu'il faut attribuer la différence des résultats.

Si l'on admet que la saccharification de l'amidon se passe

comme je l'ai indiqué à la page 338, qu'elle consiste non pas en un simple dédoublement, mais en une succession de dédoublements, on sera plutôt porté — pour s'expliquer les faits que j'ai observés — à considérer la diastase, telle qu'on l'extrait de l'orge germé, comme composée de plusieurs diastases. C'est là une hypothèse qui a déjà été émise sous une forme un peu différente par MM. Brown et Héron.

Supposons que la diastase de l'orge germé soit composée de plusieurs matières albuminoïdes coagulables de 60 à 74 degrés, et ayant chacune son mode et son degré de puissance : si la chaleur coagule successivement ces matières, chacune de ces diastases se trouvera détruite successivement.

Or, on remarque précisément — et Brown et Héron avaient déjà fait cette remarque — que la coagulation de la matière albuminoïde, qui est supposée constituer la diastase, ne se fait pas brusquement, mais commence à 60° environ et augmente à mesure que la température s'élève jusque vers 72 ou 73°. A chaque température correspond une certaine proportion de matière albuminoïde coagulée, et l'activité de la diastase qui reste en solution paraît indiquer que les forces pouvant déterminer les dernières phases de la saccharification ont disparu.

Cette hypothèse me paraît concorder avec les propriétés de la diastase affaiblie. Toutefois je ne fais pas difficulté d'avouer que tant que la nature de la diastase ne nous sera pas mieux connue, il convient d'être réservé à l'égard de toute explication théorique des faits que je viens de signaler et que je résumerai en terminant de la façon suivante : 1° Lorsque la diastase en solution aqueuse est chauffée à une température voisine de sa destruction, elle éprouve un affaiblissement tel que même employée en grand excès, elle ne peut déterminer sur l'empois qu'un pouvoir réducteur inférieur à celui qu'elle détermine lorsqu'elle n'a pas été chauffée. 2° Néanmoins les premières phases de la saccharification sont parcourues aussi rapidement avec la diastase affaiblie qu'avec la diastase naturelle.

SUR LA MIGRATION DES MATIÈRES GRASSES

Par M. E. DUCLAUX.

Comment se fait dans la nature la rotation des éléments des matières grasses? Par quels moyens les corps gras qu'on rencontre chez tous les êtres vivants, animaux et végétaux, perdent-ils leur caractère de substances fixes et insolubles dans l'eau pour prendre les formes volatiles ou solubles qui, seules, peuvent leur permettre, après la mort de l'animal ou du végétal, de rentrer dans le grand courant de la vie, et d'aller ailleurs alimenter une existence nouvelle? C'est là une question à laquelle la science n'a pas encore nettement répondu. Mes récentes études sur le lait m'ayant conduit à me former une opinion à ce sujet, je crois utile de l'exposer ici comme une vue préliminaire d'un problème que la science a longtemps négligé, mais qu'il devient urgent de résoudre.

Tout d'abord, nous rencontrons la question préjudicielle suivante. Dans chaque être vivant, la matière grasse se crée-t-elle tout d'une pièce, aux dépens de matériaux tels que l'acide carbonique et l'eau, ou bien est-elle empruntée, sans modifications sensibles, à un être vivant antérieur qui l'aurait laissée déposée dans les tissus de son cadavre, ou dans les couches du sol qui l'a porté? Dans le second cas, il y aurait migration simple; dans le premier, migration après une transformation préalable, dont le mécanisme resterait à découvrir.

La question est de suite jugée pour les végétaux. Dans le pavot, dans les crucifères, dans le fruit de l'olivier, etc., nous voyons très nettement la matière grasse se former aux dépens des mêmes

éléments nutritifs que le sucre, la cellulose et tous les autres éléments du tissu végétal. On sait de même, depuis M. Pasteur, que les cellules des microbes sont dans le même cas, et peuvent se créer de la matière grasse aux dépens de matériaux hydrocarbonés. Mais pour les animaux, la question est restée encore douteuse.

Dumas, il est vrai, a montré depuis longtemps que des animaux, soumis à une alimentation d'où on exclut totalement la matière grasse, n'en continuent pas moins à en fabriquer et à en garnir leurs organes. On peut même, sans compromettre sensiblement ce résultat, leur supprimer tout aliment féculent ou même hydrocarboné, les nourrir uniquement de fibrine dégraissée, et assister chez eux à un phénomène que nous sommes incapables, nous aurons bientôt à le rappeler, de réaliser par tout autre mécanisme, la transformation de la matière albuminoïde en matière grasse. Mais si intéressantes qu'elles soient, ces expériences n'ont montré qu'une chose, c'est que cette transformation peut se faire, elles n'ont pas montré qu'elle doit se faire et, par exemple, qu'une nourrice qui consomme du lait doit nécessairement détruire la matière grasse de son aliment pour en fabriquer de nouvelle.

Certains faits de la grande pratique industrielle semblent plaider en faveur de cette utilisation immédiate, et sans transformation préalable, de la matière grasse absorbée. La rapidité avec laquelle les veaux s'engraissent quand on introduit dans leur alimentation un excès de matières grasses, la puissance d'engraissement des volailles quand on les soumet au régime des aliments gras ou même de l'axonge, les changements que ce régime amène dans la constitution et même dans l'aspect extérieur de la matière grasse des tissus, permettent au moins de douter qu'il y ait entre la graisse alimentaire et la graisse des tissus de l'animal la longue série de transformations qui caractérisent les phénomènes de digestion les mieux connus en apparence.

Les doutes à ce sujet sont d'autant plus permis que la digestion des matières grasses ne ressemble pas à celle des autres substances. Celles-ci, avant de passer dans la circulation, et surtout avant de devenir assimilables, éprouvent une transformation profonde qui les rend méconnaissables, et leur premier pas dans

cette voie est de ceux sur lesquels on ne revient pas facilement. Il est très aisé de transformer du sucre candi en glucose. Il l'est moins de revenir du glucose au sucre candi. Cl. Bernard, dans ses expériences sur le suc pancréatique, avait cru qu'il en était de même pour les graisses, et qu'en les émulsionnant, ce suc leur faisait subir une saponification qui était leur premier pas dans la voie de la destruction, leur façon de se transformer en glucose.

J'ai fait voir, je crois [1], que cette interprétation est inexacte, et qu'émulsion et saponification sont deux phénomènes d'ordre différent, qui peuvent bien, comme tous les phénomènes de la nature, s'influencer l'un l'autre, mais qui n'en sont pas moins distincts. Le premier est d'ordre physique, dépend uniquement de constantes physiques telles que la densité, la viscosité et la tension superficielle des liquides en contact. On peut le produire avec des corps non saponifiables, tels que les essences ou l'acide oléique. Le second, au contraire, est d'ordre purement chimique. C'est un dédoublement qui, lorsqu'il s'effectue par des alcalis, peut avoir pour résultat la transformation de la matière grasse insoluble dans l'eau en corps solubles, la glycérine et les sels alcalins à acides gras.

Dans les expériences de Cl. Bernard, la saponification n'était pas douteuse, elle a été constatée par M. Berthelot. Elle était due à l'action de l'air, à l'alcalinité du liquide, peut-être à la présence des microbes contre lesquels, dans toutes ses expériences sur la digestion, Cl. Bernard ne s'est pas suffisamment mis en garde. Mais je me suis assuré que la saponification qui survient dans ces conditions reste d'ordinaire à l'état d'ébauche, et que, par conséquent, c'est en grande partie en nature que les matières grasses émulsionnées par le suc pancréatique sont absorbées par les villosités intestinales.

Quelle est alors, a-t-on demandé, l'avantage, l'utilité de cette émulsion préalable, si elle ne change rien à la constitution de l'aliment? J'ai fait voir, dans un autre mémoire, qu'elle assurait la circulation facile du corps gras dans les vaisseaux capillaires qu'il a à traverser. Si ces vaisseaux ne convoyaient que de la matière grasse, l'adhésion de cette matière aux parois et sa vis-

1. *Ann. de Ch. et de Phys.*, 4e série, t. XXI, p. 415.

cosité la feraient s'immobiliser ou se mouvoir très lentement. Quand elle est en émulsion, la paroi du vaisseau qui la contient se mouille du liquide émulsif, non du corps gras, et la circulation est par là rendue plus facile. Voici, pour démontrer, une expérience bien simple. On coupe en deux moitiés égales un tube capillaire quelconque, et on adapte ces deux moitiés, à l'aide d'un caoutchouc, chacune à la partie inférieure de deux tubes égaux de gros diamètre. En versant à une même hauteur dans ces deux vases d'écoulement, maintenus verticaux, d'un côté de l'huile, de l'autre de l'huile émulsionnée avec $\frac{1}{10}$ environ de liquide émulsif, on verra, si le tube capillaire est un peu fin, l'écoulement s'arrêter presque totalement d'un côté, se faire au contraire assez facilement de l'autre.

L'émulsion facilite donc la circulation dans les chylifères. Elle facilite aussi, quand la matière grasse est arrivée dans le sang, d'un côté l'attaque de cette matière par les alcalis du sang ou son oxydation par les globules, de l'autre leur englobement par les leucocytes.

On n'a pas poussé plus loin l'étude de cette matière grasse émulsionnée, et, de ce chef, il est impossible de dire si elle se distribue en nature dans les tissus, portée par les leucocytes, ou si elle doit au préalable subir par saponification ou oxydation une transformation analogue à celles que subissent les autres substances nutritives. La fibrine consommée ne redevient fibrine vivante qu'au travers d'une série d'actions qu'elle subit à l'état soluble. Rien ne nous dit jusqu'ici qu'il en soit de même pour la matière grasse.

Nous arrivons à la même conclusion négative et par suite à la même incertitude en examinant la question par un autre côté. Les graisses des divers animaux ne se ressemblent pas. Dans un même animal, elles ne se ressemblent pas davantage. La graisse que la vache dépose dans ses tissus n'est pas identique à celle de son lait. Cette diversité dans la constitution des corps gras chez les divers herbivores ou chez un même herbivore ne s'accorde guère, au premier abord, avec l'idée d'une utilisation en nature de la matière grasse du fourrage consommé.

Si cet argument avait de la force, j'y aurais ajouté dans ces

derniers temps en montrant[1] que la constitution de la matière grasse des divers laits est loin d'être la même, qu'elle traduit à la fois l'influence de la race, de la nourriture, des conditions de l'élevage, etc., et qu'elle présente par conséquent un cachet individuel, évidemment plus favorable à l'idée d'une création sur place qu'à celle d'un aménagement nouveau de la matière grasse alimentaire.

Mais d'autres recherches[2], faites dans une autre direction, me conduisent à contester la valeur de cet argument. Elles se résument en ceci. Les divers états par lesquels passe la matière alimentaire dans les phénomènes de digestion sont les mêmes que ceux qu'elle traverse sous l'action des microbes, et ces derniers états, à leur tour, ressemblent point pour point à ceux qu'amène sur les matières alimentaires l'action lumineuse du soleil, aidée ou non de l'action de l'oxygène atmosphérique ou des autres corps oxydants. Or, quand on soumet à cette dernière catégorie d'actions les matières grasses telles que la margarine, l'oléine, la stéarine, on les voit subir une combustion partielle, de laquelle résulte la formation d'une certaine quantité d'acide carbonique et la production d'acides nouveaux, plus oxygénés que les corps primitifs, mais appartenant à la même famille, c'est-à-dire à la série des acides gras, formique, acétique, butyrique, valérianique, caproïque, etc. Dans ce phénomène, deux points sont à noter. En premier lieu, les éléments fondamentaux de toute matière grasse, la margarine, l'oléine, la stéarine, ne prennent pas une part égale à l'action, parce qu'ils sont inégalement stables. La stéarine, par exemple, est plus résistante que ses deux congénères. En second lieu, les divers acides résultant de l'oxydation ne se forment pas tous à la fois ou en quantités égales. Chaque mécanisme d'oxydation a pour ainsi dire son produit spécial, celui qui est le plus stable dans les conditions du phénomène, de sorte qu'on peut aboutir ainsi à des produits acides, fort divers suivant l'action oxydante mise en jeu, mais toujours identiques à eux-mêmes avec une même action oxydante.

De là résulte que théoriquement, et pratiquement même, dans quelques modes d'expérience, on peut, par des actions oxydantes analogues à celles qui s'exercent dans les tissus d'un être vivant,

1. *Comptes rendus*, t. CIV, 1887.
2. *Ann. de l'Institut agronomique*, t. X, 1886.

modifier dans une même matière grasse alimentaire les proportions de margarine, d'oléine et de stéarine, et lui donner par conséquent, au point de vue de la fluidité, des caractères fort divers; qu'on peut aussi y faire apparaître les matériaux sapides et odorants qui, à l'état de glycérides, différencient quelquefois si fort les corps gras les uns des autres, et mettent une barrière en apparence infranchissable entre la matière grasse du beurre et celle que la vache consomme, ou encore celle qu'elle dépose dans ses tissus. Ces matériaux sapides et odorants sont plus instables que les autres; ce sont des échelons d'arrêt, mais sur une échelle à pente rapide. Ils disparaissent les premiers dans le beurre abandonné à lui-même, qui rancit et prend la saveur et la constitution du suif. Ils peuvent également disparaître les premiers dans les tissus de l'animal qui boit du lait et, à la place du beurre, y laisser de la graisse.

En d'autres termes, la formation des matières grasses si variées que l'on rencontre chez les animaux peut provenir de combustions physiologiques partielles des matières grasses végétales, et par conséquent d'un procès de dislocation ou de destruction, au lieu d'être, comme semblait le prouver d'abord le raisonnement que nous discutons, le résultat d'un procès de synthèse.

Nous restons donc sans conclusion, et peut-être pourra-t-il sembler vain d'avoir tant discuté pour en arriver là. Mais rien n'est au contraire plus utile dans les matières de science que de savoir vraiment qu'un problème n'est pas résolu. C'est le premier pas à faire pour en trouver la solution véritable.

Cette solution ne nous est d'ailleurs pas absolument indispensable pour celle du problème plus général que nous nous sommes posé, de la migration des matières grasses. Que les animaux fabriquent ces matières ou qu'ils les empruntent toutes faites à leurs aliments pour les brûler en proportions plus ou moins sensibles, un jour vient où l'animal passe à l'état de cadavre et où sa matière grasse doit prendre part au procès général de destruction des matériaux qui ont eu vie. Par quels moyens peut-elle reprendre la seule forme qui assure la rotation incessante de la matière, la forme d'eau ou d'acide carbonique?

L'influence des microbes, si active ailleurs, à laquelle M. Pasteur a eu le droit d'attribuer la destruction de tous les autres matériaux organisés ou organiques du monde vivant,

cette influence des microbes, est à peu près nulle ici; elle se résume en une action latérale sur laquelle nous reviendrons tout à l'heure. C'est que les corps gras, qui, par nature, ne sont pas solubles dans l'eau, et ne le deviennent qu'au prix d'actions très puissantes et extraphysiologiques, ne peuvent nourrir le protoplasma des cellules vivantes. Aussi ne connaît-on aucun microbe qui les attaque directement. L'huile, le beurre, peuvent être envahis par diverses végétations cryptogamiques qui y vivent aux dépens des matériaux sucrés ou azotés qu'elles y rencontrent, mais ne touchent pas directement à la matière grasse. Dans le fromage, où les microbes sont sans cesse présents et actifs, où la présence de matière alimentaire abondante leur donne une activité vitale parfois prodigieuse, la matière grasse reste inaltérée dans son poids, et si elle est atteinte légèrement dans ses propriétés, c'est du fait de ces actions latérales et concomitantes que nous avons visées plus haut, et sur lesquelles nous allons revenir tout à l'heure.

Heureusement, à défaut de ces actions si puissantes, exercées par les microbes, il en est d'autres qui interviennent. La plus importante est celle dont nous avons déjà parlé, celle de l'oxygène de l'air, qui s'accomplit lentement à l'obscurité, plus rapidement à la lumière diffuse, très rapidement à la lumière solaire, et est toujours d'autant plus puissante que la matière grasse est plus divisée ; elle se résume en une dislocation plus ou moins complète de la matière grasse, qui se saponifie, puis s'oxyde plus ou moins profondément.

Une fois saponifiée, elle a perdu un peu de son caractère de substance fixe. L'acide oléique est volatil aux températures que peut produire l'action du soleil sur la terre nue. Il peut donc y avoir dans l'air de la vapeur de matière grasse, et il y en aurait beaucoup, si sous cette forme, elle n'était particulièrement accessible à l'oxydation lumineuse. On sait, du reste, que toutes les poussières atmosphériques des couches voisines du sol ont le toucher gras. La glycérine résultant de l'oxydation est aussi volatile, mais de celle-ci, il y a moins à se préoccuper, car elle est soluble dans l'eau et constitue un aliment excellent pour quelques espèces de microbes. Elle disparaît donc par les voies que M. Pasteur a mises en évidence.

Quant à l'oxydation qui accompagne la saponification, elle

se résume aussi dans la production de substances volatiles ou solubles dans l'eau. Elle donne en effet naissance à de l'acide carbonique, dont il n'y a plus à se préoccuper, et aux acides gras dénommés plus haut, qui tous sont plus ou moins facilement décomposables, non pas sous l'action de l'air, puisque, formés par elle, ils doivent à son égard avoir quelque stabilité, mais vis-à-vis de l'action des microbes qui les oxydent facilement, soit à l'état acide, soit de préférence à l'état de sels. Cette action des microbes est plus ou moins rapide et facile sur les divers termes de la série, mais contrairement à ce qu'on a dit, elle ne manque pour aucun. MM. Dupont et Hoogewerf ont prétendu que le formiate d'ammoniaque n'est pas fermentescible. J'ai eu l'occasion de m'assurer récemment que ce formiate et les formiates de soude et de potasse peuvent se transformer, sous l'influence de divers mycéliums, en oxalates d'abord, en carbonates ensuite.

L'action de l'oxygène suffirait donc à elle seule pour ramener aux formes simples d'eau et d'acide carbonique, les matériaux constitutifs des matières grasses, et la rapidité avec laquelle j'ai vu s'oxyder à la lumière diffuse du beurre imbibant une éponge, les exemples d'inflammation spontanée des chiffons imprégnés d'huile sous l'action de l'air et surtout sous l'influence d'un rayon de soleil témoignent que cette action pourrait à elle seule suffire. Mais elle trouve un appoint inattendu dans l'action latérale des microbes dont nous avons parlé plus haut.

En décomposant ou brûlant les matières azotées ou hydrocarbonées, d'ordinaire mélangées à la matière grasse dans les tissus végétaux ou animaux, les microbes changent presque toujours la réaction du milieu dans lequel ils vivent. S'ils s'attaquent à la matière hydrocarbonée, ils amènent au moins temporairement une réaction acide, qui, le plus souvent, redevient neutre par combustion de l'acide produit. S'il s'agit d'une matière azotée, la réaction devient d'ordinaire de plus en plus alcaline par suite de la formation d'ammoniaque ou d'ammoniaques composées. Ce changement de réaction intervient à son tour dans le mode et la rapidité de la transformation de la matière grasse.

Pour la saponification, c'est la réaction acide qui est la plus favorable[1]. Vient ensuite la réaction alcaline, puis la réaction

1. Voir à ce sujet mon mémoire *Sur la durée de la vie chez les microbes, Annales de chimie et de physique*, 6e s., t. V, p. 36.

neutre. Mais l'ordre est moins net au point de vue des phénomènes de combustion. Les acides libres résultant de la saponification en milieu acide ne sont pas également faciles à oxyder, soit sous l'action de l'oxygène, soit sous celle des microbes. Mais il se produit des suppléances qui finissent par avoir raison de l'acide à brûler. L'acide acétique est par exemple très stable sous l'action des oxydants, unie ou non à celle de la lumière, mais il peut être brûlé par diverses espèces de microbes. Les acides d'un degré plus élevé, par exemple l'acide butyrique, sont toxiques ou antiseptiques pour les microbes, pour peu que leur proportion soit sensible, mais ils se brûlent facilement sous l'action des oxydants, et sous celle des végétations cryptogamiques, quand ils sont en solutions étendues.

En milieu alcalin, la saponification est, nous l'avons dit, moins rapide, mais la combustion des produits qu'elle donne est mieux assurée. Les matières grasses descendent plus vite l'échelle de dégradation. Le premier effet de l'oxydation sur l'acide oléique est de donner avec lui cet acide mal connu désigné sous le nom d'acide oxyoléique, substance très acide, attirant l'ammoniaque du milieu environnant pour se combiner avec elle et donner ces sels solubles dans l'eau et de teinte noire, qui interviennent concurremment avec les produits de l'ammoniaque sur les sucres et les matières hydrocarbonées pour donner au jus de fumier sa couleur. De l'oxydation de cet oxyoléate d'ammoniaque résulte la formation de corps nouveaux, de constitution de plus en plus simple, dont les plus élevés jouissent des propriétés des résines et forment avec l'ammoniaque ou les bases du sol des résinates solubles, dont les plus simples sont des sels ammoniacaux des acides gras, depuis le butyrate jusqu'au formiate d'ammoniaque. Somme toute, la matière grasse, primitivement insoluble dans l'eau, se transforme peu à peu en une chaîne de produits solubles, tous capables, soit de nourrir des végétations cryptogamiques et d'être réduits par elles à la forme élémentaire d'eau et d'acide carbonique, soit d'entrer, avant d'avoir atteint cet état définitif, dans le cycle nutritif des végétaux supérieurs. Une fois amenés à ce niveau, nous avons le droit de les abandonner. Ils sont rentrés dans le cycle rotatif de la matière vivante.

RÉSULTATS PRATIQUES DE LA VACCINATION PRÉVENTIVE DES PORCS CONTRE LE ROUGET

Par M. Ad. LOIR.

Depuis le 2 décembre 1882, jour où MM. Pasteur et Thuillier publiaient dans les *Comptes rendus* de l'Académie des sciences le résultat de leurs recherches sur le microbe du rouget du porc et sur les inoculations préventives faites au moyen de ce microbe atténué, un grand nombre de vétérinaires, en France et à l'étranger, ont appliqué ce mode de vaccination.

Les résultats, au début, ne furent malheureusement pas toujours constants, et, dès l'origine, se révéla une particularité qui ne s'était pas manifestée, au moins au même degré, dans les vaccinations charbonneuses : l'influence de la race.

La race semblait jouer un rôle très considérable dans la réceptivité des porcs. Avec un même vaccin, on avait une mortalité considérable dans certaines régions, nulle dans d'autres. Pour aller au plus pressé, on s'est naturellement efforcé d'éliminer cette difficulté au point de vue pratique, et on constata bientôt que ces différences dans la susceptibilité des animaux disparaissent lorsque l'on inocule les porcs jeunes, qui sont beaucoup moins sensibles à l'action du virus du rouget.

On recommande aujourd'hui dans la pratique de ne vacciner que les porcs âgés de moins de 4 mois. L'immunité qui leur est conférée à cet âge suffit pour les préserver du rouget pendant toute la durée de leur vie économique. Lorsqu'on a affaire à des animaux que l'on désire garder pour la reproduction, on répète les inoculations préventives tous les ans.

Des expériences nombreuses, instituées sur ces bases, ont été faites tant en France qu'à l'étranger. M M. Roquebert, Picheney, Banvillet, Maucuer, Leberre, etc., ont, dans les différentes régions de la France, controlé la valeur pratique des vaccinations.

Parmi les expériences entreprises à l'étranger, la plus importante a été faite dans le grand duché de Bade par M. le conseiller médical vétérinaire Lydtin, qui s'était adjoint un vétérinaire français, M. Cagny.

Cette expérience a porté sur 128 animaux qui étaient répartis dans toute l'étendue du Grand-Duché.

Un nombre égal de porcs était resté comme témoins, en contact avec les animaux vaccinés.

5 parmi les premiers moururent des suites de la vaccination.

Une inoculation de contrôle, faite avec du virus virulent sur 60 vaccinés et 60 témoins, laissa absolument indemnes les vaccinés, tandis qu'elle amenait la mort de 19 non vaccinés.

A la suite de ces résultats, la pratique de la vaccination s'est répandue de plus en plus. Le nombre d'animaux vaccinés depuis 1883 a été :

	1883	1884	1885	1886
France.	2,396	2,786	3,449	9,881
Étranger[1]	820	2,585	9,820	9,860
Total	3,216	5,371	13,269	19.741

Quant aux résultats pratiques de ces vaccinations, voici ce que révèle l'enquête.

En 1886, 49 vétérinaires ont eu l'obligeance de nous donner sous forme de rapport les résultats des vaccinations pratiquées sur 6,500 porcs. La mortalité donnée par ces rapports est de 1,7 °/°

Il est à remarquer que ces vaccinations ont été faites dans les pays où le rouget sévit le plus. La moyenne des pertes données dans les rapports pour les années qui ont précédé la vaccination est de 20 et 30 °/₀

Ces chiffres parlent assez d'eux-mêmes pour qu'il soit inutile d'insister. En somme, la vaccination du rouget a fait ses preuves, et au lieu d'être en décadence, comme on l'a dit, elle est en progrès.

1. C'est dans l'Autriche-Hongrie, dans le Portugal et dans le grand-duché de Bade qu'il y a eu le plus de vaccinations.

SUR UN MOYEN D'ISOLATION ET DE CULTURE DES MICROBES ANAÉROBIES,

Par M. W. VIGNAL.

Ayant eu à isoler quelques microbes anaérobies mélangés entre eux et avec des aérobies, j'ai eu recours à l'artifice suivant, qui est simple et m'a bien réussi.

Je me sers de tubes de verre d'un diamètre intérieur de 3 à 4^{m} et longs de 1 mètre. Je les effile à une extrémité, à l'autre je pratique un étranglement, et je les bouche par un tampon de coton. Puis je stérilise, soit directement à la flamme, soit en chauffant dans un tube de cuivre jusqu'à roussir le coton.

Je fais d'un autre côté bouillir dans un tube à essai de la gélatine nutritive, je la laisse refroidir dans un courant d'hydrogène, je l'ensemence en présence de ce gaz, au voisinage de 25°, et quand une agitation convenable a uniformément réparti les germes, j'aspire la gélatine dans le tube de verre par la pointe effilée, je referme les deux extrémités à la lampe, et j'abandonne ce tube à lui-même.

L'ébullition de la gélatine et son refroidissement dans une atmosphère d'hydrogène ne la débarrassent pas complètement de son oxygène. Mais, lorsqu'on veut arriver à ce résultat, cela est facile, soit en faisant barboter l'hydrogène dans la gélatine, comme M. Roux et M. Liborius l'ont recommandé, soit en faisant le vide sur la gélatine ensemencée, à l'aide de la pompe à mercure, et rendant ensuite l'hydrogène avant d'aspirer dans le tube. On est sûr de ne voir se développer alors que les microbes exclusivement ou facultativement anaérobies. On n'obtient rien, par exemple, en essayant de cultiver la bactéridie charbonneuse ou le bacillus subtilis.

Les anaérobies se développent en petites colonies qui, si les

germes ont été assez dilués, sont parfaitement isolées les unes des autres.

Pour isoler les microbes de ces diverses colonies, on coupe à un niveau voulu le tube de verre, après l'avoir lavé au bichlorure de mercure et à l'alcool absolu, et séché avec du papier stérilisé, et on fait la prise à l'aide du tube de verre ou d'un fil de platine. On peut conserver les fragments du tube en fondant à la chaleur un peu de gélatine aux extrémités ouvertes, et plongeant le tube dans de la cire à cacheter fondue.

Cette méthode ne vaut pas celles que M. Roux a fait connaître dans ces *Annales*. Mais elle est plus simple et elle est d'ordinaire suffisante. La forme des colonies est généralement assez caractéristique. Voici, comme exemple une figure représentant, avec



un grossissement de 2 pour 1, un fragment d'un tube de verre ensemencé avec divers microbes anaérobies. La bactérie de l'œdème malin forme de petites colonies sphériques (*a*) d'un blanc transparent, qui semblent couvertes d'un fin chevelu. Le *vibrio rugula*, ou plutôt un être qui ressemble au *vibrio rugula* forme de petites colonies (*b*) blanches, ne dépassant guère un demi-millimètre de diamètre, au-dessous desquelles on ne tarde pas à voir apparaître une zone de gélatine liquéfiée très transparente. Un *streptococus* que j'ai trouvé dans les selles se comporte de la même façon, mais la colonie atteint 1 à 2 millimètres avant de liquéfier la gélatine qui est toujours un peu trouble. Enfin un coccus venant des selles et que je décrirai plus tard, forme des colonies blanches (*d*) qui ne liquéfient jamais la gélatine.

Ces exemples suffisent pour donner une idée des services que peut rendre le procédé simple et peu coûteux que je viens de décrire.

REVUES ET ANALYSES

Lehmann. — Sur la formation des spores du charbon. *Münchener medicinische wochenschrift*, n° 26, 28 juin 1887.

Un fait très intéressant, observé au laboratoire de M. le professeur Koch, a été le point de départ du travail de M. Lehmann. On avait remarqué que depuis quelque temps, certaines cultures de bacillus anthracis faites à l'Institut d'hygiène de Berlin ne donnaient plus de spores. M. Lehmann, chargé d'étudier la question, a examiné des semences anciennes de bactéridie, d'origines diverses, conservées sur des fils de soie depuis des temps variables. Celles qui venaient de cultures sur gélose ont donné des filaments avec spores, de même que des vaccins charbonneux Pasteur conservés depuis 1883. Les semences qui provenaient de bactéridies longtemps cultivées sur gélatine avec passage intermittent par des animaux n'ont fourni que des filaments sans germes. Une culture longtemps répétée sur la gélatine avait donc, dans certains cas, fait perdre au bacillus anthracis la faculté de former des germes.

M. Lehmann a montré que cette variété de bactéridie « asporogène » pouvait indéfiniment se perpétuer sans donner de germes. La faculté sporogène ne lui est pas rendue même par le passage à travers des animaux. Après des cultures successives dans un cobaye et sept souris, cette bactéridie cultivait sans faire de germes. Bien que l'auteur pense que le passage de la variété sporogène à la variété sans spores soit possible, il n'a pas pu le réaliser en cultivant le bacille sporogène à la température de 36°.

Les deux variétés sont donc nettement séparées.

La bactéridie « asporogène » cultivée sur la gélose et sur la pomme de terre, montre dans l'intérieur des filaments des points brillants semblables aux spores et auxquels l'auteur donne le nom de « microspores ». Ces microspores sortent même quelquefois des filaments et deviennent libres sur la pomme de terre. Elles se distinguent des spores en ce qu'elles sont toujours plus petites, qu'elles ne se colorent pas et ne résistent pas à la chaleur. Elles périssent quand elles sont maintenues 2 heures à 60°.

La variété de bactéridies sans spores est aussi virulente que celle qui donne des germes.

« Les résultats précédents, écrit M. Lehmann, me semblent d'autant plus nouveaux que ce phénomène est étudié pour la première fois d'une façon systématique et que toutes les observations ont été vérifiées soigneusement.

Le fait que le bacille du charbon ne forme plus de spores ou ne les forme plus régulièrement, dans des circonstances qui ne sont pas bien connues, a déjà été observé plusieurs fois, par exemple, par Pasteur, mais son étude n'a jamais été poussée plus loin. »

Une des conditions dans lesquelles les spores du charbon ne se forment pas est celle qu'ont fait connaître MM. Pasteur, Chamberland et Roux, à savoir la culture à la température de 42°-43°. Dans cette circonstance *bien précisée,* la bactéridie ne donne pas de spores vraies, mais il se forme dans les filaments des corpuscules brillants absolument semblables aux microspores de M. Lehmann. M. Chauveau a surtout attiré l'attention sur ces « fausses spores » plus petites que les véritables germes et ne résistant point comme eux à la chaleur [1].

Le fait d'avoir trouvé une variété de bactéridies « asporogènes » conservant ses propriétés dans les cultures successives, même après avoir passé par le corps des animaux, est moins nouveau que M. Lehmann le pense. En 1883, MM. Chamberland et Roux ont publié dans les Comptes rendus de l'Académie des sciences une note sur « l'atténuation de la virulence de la bactéridie charbonneuse sous l'influence des substances antiseptiques » ; les auteurs signalent dans ce travail une variété de bactéridie ne donnant pas de spores; ils indiquent comment ils ont obtenu cette variété et quelles sont ses propriétés.

« Les bactéridies nées des filaments qui ont subi l'action du bichromate de potasse donnent des spores qui perpétuent leurs propriétés et assurent leur conservation. Cependant, si l'action du bichromate a été prolongée, la bactéridie perd la faculté de former des spores. Ainsi les cultures issues d'un flacon au $\frac{1}{2000}$, à partir du huitième jour après le début de l'expérience, n'ont jamais donné de germes, et il en a été de même pour toutes les cultures successives issues de celles-ci. Ces bactéridies incapables de former des spores, inoculées à des cobayes, les font périr en trois ou quatre jours. Une gouttelette de leur sang semée dans du bouillon donne une abondante culture de bactéridies qui ne produisent pas de germes : elles restent à l'état de filaments et, au bout de trente à quarante jours, elles finissent par périr. Voici donc une variété de bactéridies qui a perdu la propriété de faire des spores et qui ne la retrouve pas, même après avoir passé par l'organisme des cobayes [2] ».

Si l'on rapproche le passage que nous venons de citer des conclusions de M. Lehmann, on sera convaincu que ce n'est pas pour la première fois que les bactéridies « asporogènes » ont été observées soigneusement et étudiées d'une façon systématique.

Le travail que nous venons d'analyser fait simplement connaître un autre mode de production d'une variété de bactéridies incapable de donner des spores; c'est un nouveau et très intéressant exemple des modifications durables que l'on peut faire subir par la culture aux organismes microscopiques.

Roux.

1. Chauveau. Comptes rendus, Académie des sciences, p. 553. 1838.
2. Chamberland et Roux. Comptes rendus, Académie des sciences, p. 1090. 1883

Ch. Livon. — Expériences sur la rage. (*Rapport au conseil général des Bouches-du-Rhône.*)

M. le docteur Livon, professeur suppléant à l'École de médecine de Marseille, a été chargé par le conseil général des Bouches-du-Rhône, d'étudier la méthode des inoculations préventives contre la rage. M. Livon vint à Paris au mois de décembre 1885 pour se mettre au courant des procédés employés au laboratoire de M. Pasteur. Depuis cette époque il a continué ses expériences, et il vient d'adresser au conseil général la première partie de son rapport. Cette première partie comprend les expériences préliminaires à la vaccination contre la rage, à savoir la préparation des virus de passage et l'atténuation des moelles rabiques.

M. Livon a constaté que la virulence du virus rabique est exaltée par son passage successif à travers l'organisme des lapins. En inoculant par trépanation la rage des rues, il a vu que les temps d'incubation. variables dans les premiers passages sur les lapins, deviennent réguliers et de plus en plus courts dans les passages suivants. Il en est ainsi, quelle que soit l'origine du virus rabique qui sert à faire la première inoculation, qu'il vienne du chien ou de l'homme.

Les expériences de M. Livon sur la dessication des moelles rabiques et leur diminution de virulence confirment celles du laboratoire de M. Pasteur. M. Livon appelle surtout l'attention sur l'influence de la température dans la diminution de la virulence, il insiste sur la nécessité d'avoir une chambre étuve bien réglée si l'on veut obtenir des résultats constants,

Il est aussi parvenu à rendre des lapins réfractaires à la rage. L'installation de son laboratoire ne lui permettant pas d'avoir chaque jour des moelles de passage, « il a été obligé de faire les inoculations des lapins à des intervalles de plusieurs jours, en sautant bien entendu des numéros de passage, mais en suivant autant que possible une gamme régulière. C'est vraiment ce que l'on pourrait appeler la méthode lente. Malgré cette lenteur dans les inoculations vaccinales, tandis que les témoins sont tous morts, les lapins vaccinés sont restés tous réfractaires ».

Pour s'assurer de l'efficacité du traitement antirabique, M. Livon recommande d'inoculer chaque fois qu'il sera possible le bulbe des chiens qui ont mordu les personnes qui se soumettent aux inoculations. C'est ce qu'il a fait, à Marseille, chaque fois que la chose a été possible, et il constate que toutes les personnes de Marseille envoyées à Paris sont en bonne santé, bien que le plus grand nombre aient été mordues par des animaux réellement enragés.

Dans le cours de ses expériences, M. Livon, ayant rencontré un animal rabique porteur d'nn kyste hydatique, a inoculé par trépanation le contenu de ce kyste à un lapin. Treize jours après, ce lapin mourait avec de la paralysie du train de derrière : « Pourtant, ajoute l'auteur, l'aspect de l'animal n'était pas exactement celui des animaux rabiques. » Le bulbe de ce lapin

inoculé à un second n'a pas amené la mort. Il faut donc dans les cas douteux faire des inoculations en séries.

Le mémoire de M. Livon montre que tout expérimentateur qui suit rigoureusement les précautions indiquées obtient d'une façon certaine les résultats annoncés par M. Pasteur.

Roux.

Dr D. Biondi. Les microorganismes pathogènes de la salive. (*Zeitschrift für Hygiène*, t. II, pp. 194-239, avec une planche.)

Depuis que M. Pasteur a signalé, en 1881, l'existence d'un microbe pathogène dans la salive humaine, plusieurs auteurs, parmi lesquels il faut signaler Rappin, Frœnkel, Rasmussen, Lannelongue et Reynaud, Klein, Vignal, etc., se sont occupés d'étudier l'action pathogène de la salive sur les animaux. La salive normale contient un grand nombre de microorganismes : un petit nombre d'entre eux a été l'objet de quelques études. Aussi M. Biondi s'est il proposé, dans un travail fait à l'Institut d'hygiène de Berlin, d'étudier quelques-uns des microbes que l'on trouve le plus fréquemment dans la salive de l'homme. Il a examiné à cet effet la salive de 50 personnes, de sexe, de constitution, de santé et d'âge différents. La salive était recueillie avec soin dans des vases stérilisés, et inoculée, en quantités qui variaient de $^1/_2$ à 2 c.c., à des animaux tels que des lapins, des cobayes, des souris et parfois des chiens. M. Biondi fut ainsi amené à reconnaître cinq espèces pathogènes, ayant amené, soit la mort des animaux, soit au moins des désordres graves, localisés aux environs des points d'inoculations. Ces cinq espèces, différentes tant par leur morphologie que par les symptômes pathologiques qu'elles occasionnent, furent cultivées et étudiées avec soin ; elles sont désignés par l'auteur sous les noms : 1. *Bacillus salivarius septicus*, 2. *Coccus salivarius septicus*, 3. *Micrococcus tetragenus*. 4. *Streptococcus septopyœmicus*, 5. *Staphylococcus salivarius pyogenes*.

I. Le *Bacillus salivarius septicus* est celui que l'on rencontre le plus fréquemment. M. Biondi l'a retrouvé 10 fois, dont 3 fois sur des individus atteints de pneumonie, et toujours dans une salive légèrement acide. Il tue en 24 à 72 heures les souris et les lapins. Le sang et les différents liquides péritonéaux et glandulaires des animaux morts produisent la même action. Les animaux sont plongés dans un coma persistant, qui se termine rapidement par la mort. Ils présentent, d'une manière générale, de l'œdème au point d'inoculation, des traces d'hémorragie dans les divers organes parenchymateux et dans les séreuses, une rate très grosse et des microorganismes en quantité dans le sang. Il n'y a pas d'organe plus particulièrement atteint; la maladie est généralisée dans tout l'organisme. En dehors de cette maladie a évolution rapide, il existe une forme subaiguë, qui se présente quand on injecte une petite quantité du liquide infectant. Alors la mort n'arrive qu'au bout de 20 à 30 jours, on ne constate pas de tumeur de la rate, tous les organes sont seulement anémiés, le sang ne renferme pas de

bacilles et les globules rouges sont à peine reconnaissables. L'inoculation de ce sang et les essais de culture n'ont donné que des résultats négatifs.

Les bacilles ont la forme de bâtonnets variant de 1 à 1,5 μ de long sur 0,7 μ de large. Dans le sang ils apparaissent aussi 2 à 2, et entourés d'une capsule, simple ou double, fortement réfringente. Dans les tissus ils sont en chaînons ou isolés et entourés de cette même capsule. Dans les cultures en milieu liquide la capsule disparaît, et le bacille se présente en longs chapelets formés d'éléments presque ronds. Les spores n'ont pas été observées. Le bacille se colore bien par toutes les couleurs d'aniline. La méthode de Gram avec coloration par l'éosine permet de colorer le bacille en violet et la capsule en rouge.

Si le développement de ce microorganisme dans le corps des animaux se fait très facilement, il n'en est pas de même quand on emploie les cultures artificielles. Il convient d'employer des milieux rendus acides par 0,04 à 0,12 d'acide phosphorique, et additionnés de 1 à 2 % de sucre. La température ne doit pas descendre au dessous de 20° C. et elle est très favorable lorsqu'elle atteint 35 à 37°. Les cultures réussissent bien en présence de l'hydrogène.

La virulence de cet organisme paraît diminuer avec l'âge et par la température basse ou élevée. L'atténuation peut aussi s'obtenir par le passage à travers le corps d'un animal réfractaire, comme le cobaye et le chien. Le sang de ces deux espèces d'animaux, inoculé à des lapins, et contenant encore des bacilles, n'amène pas la mort chez cette dernière espèce. L'auteur n'a pu vérifier avec ce bacille la théorie de l'immunité telle qu'elle a été établie par Metschnikoff. Il a cependant observé, dans les cas où l'immunité existait, la présence du bacille dans le plasma sanguin seulement et en dehors des cellules.

Cet organisme périt après un chauffage à 50° pendant 5 minutes; à une température de 40 à 43°, il y a atténuation, comme nous l'avons dit, et il suffit d'exposer une culture à 43°, pendant 6 à 10 h., pour que les animaux se montrent réfractaires à l'inoculation. L'effet est encore plus rapide en employant la dessiccation au moyen de la méthode classique des fils de soie trempés dans une culture et imprégnés de bacilles. Il suffit alors d'une dessiccation de 24 heures de 18 à 35° pour amener la mort du bacille. Cette mort rapide en présence d'un excès d'oxygène ne doit pas nous surprendre, si le bacille en question est facilement anaérobie, comme semble le faire croire ce que l'auteur nous dit, sans y insister, sur son développement dans une atmosphère d'hydrogène. D'ailleurs tout ce côté si intéressant de la vie anaérobie est complètement négligé. Quelques expériences faites avec les cultures atténuées permettent peut-être de conclure à une vaccination possible contre les inoculations virulentes faites ultérieurement.

L'action de l'acide phénique à 2 % et celle du sublimé à 1 p. 1000, pendant 2 à 3 minutes, amènent la mort du bacille. Il en est de même quand on laisse pendant 24 heures une culture dans une atmosphère d'acide carbonique.

Le *bacillus salivarius septicus* semble différent des divers microbes

trouvésdans la salive par les différents auteurs. Il est assez semblable, morphologiquement, à celui de Friedlander; mais il en diffère par son innocuité pour le cobaye.

2. Le second microbe étudié par M. Biondi est le *Coccus salivarius septicus* trouvé une seule fois chez une malade atteinte de septicémie puerpérale. Il amène la mort en 4 ou 6 jours, tant chez le cobaye que chez le lapin et la souris; on ne le rencontre que dans le sang et les organes parenchymateux. Les autres tissus en sont complètement dépourvus. Il pousse très bien dans les différents milieux de culture. Pas plus que le précédent, il ne liquéfie la gélatine. Il pousse en espèces de zooglées formées de nombreux coccus qui ne sont pas entourées d'une capsule. Son atténuation et sa résistance aux désinfectants n'ont pas été étudiées. Il semble conserver sa virulence sans aucun changement dans les divers milieux.

3. Le *micrococcus tetragenus*, déjà étudié par Koch et par Gaffky, a été trouvé trois fois par M. Biondi. Il est pathogène pour les lapins, les cobayes et les souris; on le trouve dans les différents tissus de ces animaux, mais le sang en renferme de très petites quantités. Il est surtout bien développé dans le poumon, le foie, les reins et la rate. Les microcoques sont ordinairement groupés au nombre de quatre entourés d'une capsule et l'ensemble tient à peu près la place d'un globule rouge. La capsule ne se colore pas par les couleurs d'aniline. Les milieux de culture ordinairement employés sont également bons pour le développement de cet organisme. Comme cela arrive chez d'autres organismes pourvus d'une capsule [1], la culture dans les milieux artificiels fait disparaître la capsule qui entoure les microcoques.

4. Le *Streptococus septo-pyaemicus*, rencontré 3 fois dans le cours de ces recherches, s'est montré pathogène pour les 3 espèces d'animaux, lapin, cobaye et souris, qui ont servi aux expériences. L'auteur le considère comme identique au microbe de l'érysipèle et à celui qu'on rencontre dans les phlegmons, etc. Il occasionne, assure M. Biondi, tantôt une septicémie chronique qui dure 15 à 20 jours, tantôt une inflammation localisée et des exsudats purulents qui n'amènent pas fatalement la mort de l'animal. Ces accidents arrivent surtout par l'injection directe dans un muscle substituée à l'injection intrapéritonéale.

En réalité, ce streptococcus n'a pas été l'objet d'une étude aussi complète que les autres microbes : on ne comprend guère le nom nouveau que lui donne l'auteur s'il est vrai qu' « il ne laisse voir aucune différence » avec celui de l'érysipèle.

5. Le *Staphylococcus salivarius pyogenes* a été trouvé, non pas directement dans la salive, mais dans un abcès qui s'était produit chez un cobaye à qui l'on avait inoculé de la salive d'un malade atteint d'angine scarlatineuse. Il reproduit des abcès analogues par inoculation à des animaux [2].

1. Voir ces *Annales* p. 196, et Duclaux, *Microbiologie*, p. 557.

2. Un mot de M. Biondi semble prouver que ce microbe se retrouve aussi dans la salive des animaux inoculés, quand il parle (p. 230) de préparation « provenant du pus et aussi de la salive ». Mais cette deuxième origine n'est pas plus clairement spécifiée.

E. W.

C'est un coccus très petit, rappelant celui que Koch avait trouvé en 1879 chez le lapin; son diamètre ne dépasse pas 0,30 à 0,50 μ. Il en diffère cependant par ce fait que l'abcès qu'il produit, au lieu de rester localisé comme dans le micrococcus de Koch, a tendance à se généraliser et finit par tuer un lapin en 12 ou 15 jours. Nous remarquons toutefois qu'il peut très bien n'être question, dans ce cas, que d'une différence dans le degré de la virulence et qu'il n'y a peut-être pas lieu de fonder sur cette seule observation une différence dans la spécification.

Les cultures réussissent bien avec les divers milieux. Il y a liquéfaction de la gélatine. L'injection intra-jugulaire chez le cobaye amène la mort de l'animal au bout de 8 à 10 jours et on retrouve le staphylococcus dans le sang. Les cultures conservent leur virulence pendant plusieurs mois, même quand elles sont placées à 8 ou 9° aussi bien qu'à 40°. Mais un séjour de 4 jours à 43° les fait périr. L'influence de la dessiccation et des désinfectants n'a pas donné des résultats bien précis.

On sait que B. Frænkel a trouvé dans certaines salives le *staphylococcus pyogenes aureus* et *albus*. Ce fait, joint à celui que nous venons de signaler avec M. Biondi, de la présence d'un troisième *staphylococcus pyogenes* montre que les microbes pyogènes sont relativement fréquents dans la salive. On peut se demander si le staphylococcus de M. Biondi diffère de ceux étudiés par Frænkel et Rosenbach, et d'autre part si sa présence dans la salive est, comme nous l'avons fait remarquer tout à l'heure, absolument certaine. M. Biondi donne, comme preuves d'une différenciation, des caractères assez peu marqués, comme un retard plus ou moins grand dans la liquéfaction de la gélatine par ces organismes, une différence dans la coloration des colonies, etc. On voit que dans ce dernier cas, comme dans les autres, l'on ne peut accepter sans réserve les noms nouveaux qui viennent s'ajouter à la nomenclature déjà chargée que l'on a introduit en bactériologie. Mais du moins ce travail est-il utile, en ce qu'il nous apprend un certain nombre de faits nouveaux bien observés sur les microbes pathogènes contenus dans la salive.

E. Wasserzug.

INSTITUT PASTEUR

RENSEIGNEMENTS STATISTIQUES SUR LES PERSONNES TRAITÉES DU 1er AU 30 JUIN 1887.

Personnes traitées mortes de rage.

Hurot (Paul), 42 ans, journalier, rue Saint-Bernard, 24, Paris. Mordu le 30 mai 1887 au pouce droit, quatre fortes morsures ayant beaucoup saigné. 1° Une morsure ayant traversé l'ongle et pénétré dans le doigt, 2° une dans la pulpe du pouce, 3° une sur le dos de la première phalange, 4° une sur le bord interne du pouce. A été lavé, chez un pharmacien, cinq minutes après, avec de l'eau phéniquée.

Le chien appartenait au neveu de Hurot ; il a été reconnu enragé par M. Guillemard, vétérinaire. Il a mordu deux autres personnes traitées à l'Institut Pasteur et qui sont actuellement en bonne santé. Ce chien a mordu cinq autres chiens qui ont été abattus.

Hurot a été traité du 31 mai au 13 juin. Il est pris de rage le 1er juillet, dix-sept jours après la fin du traitement. Il a succombé dans la nuit du 3 au 4 juillet à l'hôpital Saint-Antoine.

Hurot avait des habitudes alcooliques invétérées.

Bourgeot (Jules), 50 ans d'Audigny, canton de Guise (Aisne). Mordu le 24 avril à l'index droit. Une morsure à la face palmaire de la base de l'index et une autre sur le dos de la première phalange. Ces deux morsures ont beaucoup saigné. La première est forte. Cautérisées au nitrate d'argent vingt-quatre heures après et au fer rouge trente six heures après la morsure. Chien venant d'un village à trois lieues d'Audigny, ayant mordu une vache et d'autres chiens. M. Covel, vétérinaire à Guise, a constaté la rage.

Bourgeot a été traité du 27 avril au 16 mai. (Il est mort le 11 juillet. Pas encore de renseignements médicaux.)

Bourgeot était idiot ; pendant son séjour à Paris il a été gardé en surveillance à l'Hôtel-Dieu.

INSTITUT PASTEUR

STATISTIQUE[1] DU TRAITEMENT PRÉVENTIF DE LA RAGE. — JUIN 1887

	A			B			C		
Morsures à la tête et à la figure — simples	»	**1**	**2**	»	**5**	**12**	»	**1**	**2**
— multiples	»	**1**		»	**7**		»	**1**	
Cautérisations efficaces	»	»	»	2	»	»	»	»	»
— *inefficaces*	1	»	»	6	»	»	2	»	»
Pas de cautérisation	1	»	»	4	»	»	»	»	»
Morsures aux mains — simples	»	**5**	**7**	»	**31**	**61**	»	**3**	**14**
— multiples	»	**2**		»	**30**		»	**11**	
Cautérisations efficaces	»	»	»	4	»	»	3	»	»
— *inefficaces*	2	»	»	30	»	»	8	»	»
Pas de cautérisation	5	»	»	27	»	»	3	»	»
Morsures aux membres et au tronc — simples	»	**1**	**2**	»	**15**	**34**	»	**5**	**13**
— multiples	»	**1**		»	**19**		»	**8**	
Cautérisations efficaces	»	»	»	5	»	»	2	»	»
— *inefficaces*	1	»	»	23	»	»	7	»	»
Pas de cautérisation	1	»	»	6	»	»	4	»	»
Habits déchirés	2	»	»	30	»	»	12	»	»
Morsures à nu	»	»	»	4	»	»	1	»	»
Morsures multiples en divers points du corps	»	**3**	**3**	»	**6**	**6**	»	**3**	**3**
Cautérisations efficaces	»	»	»	1	»	»	1	»	»
— *inefficaces*	2	»	»	3	»	»	1	»	»
Pas de cautérisation	1	»	»	2	»	»	1	»	»
Habits déchirés	2	»	»	6	»	»	2	»	»
Morsures à nu	3	»	»	6	»	»	3	»	»
Totaux. — Français et Algériens	..	9	**14**	..	104	**113**	..	26	**32**
— Etrangers	..	5		..	9		..	6	
		A			B			C	
TOTAL GÉNÉRAL					**159**				

1. Pour l'interprétation des termes et la signification des diverses colonnes du tableau, se reporter aux statistiques précédentes, p. 95, 143 et 207.

Les animaux mordeurs ont été :
Chiens, 145 fois ; chats, 13 fois ; mulet, 1 fois.

Le Gérant : G. MASSON.

Sceaux. — Imprimerie Charaire et fils.

1re ANNÉE. AOUT 1887. N° 8

ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR

RECHERCHES SUR LA MORPHOLOGIE ET LA BIOLOGIE DU TRICOPHYTON TONSURANS ET DE L'ACHORION SCHŒNLEINII

Par M. le Dr Dm. VERUJSKI.

L'important travail de M. Raulin nous a fourni, au sujet de *l'aspergillus niger*, de ses besoins nutritifs, des circonstances physiques et chimiques qui en favorisent ou en entravent le développement, de sa merveilleuse sensibilité vis-à-vis de certaines substances, des renseignements précieux qui font qu'on est maître de la culture de ce champignon, et qu'on peut l'activer, la modérer ou l'arrêter à son gré. Si on en était au même point pour les mucédinées pathogènes, la thérapeutique des maladies qu'elles produisent y gagnerait probablement beaucoup. Quand on voit, dans le travail de M. Raulin, l'aspergillus niger traduire par un arrêt complet de développement la présence de un seize cent millième (1/1600000) de nitrate d'argent, on ne peut s'empêcher d'espérer voir les espèces pathogènes céder aussi à l'administration de certaines substances, toxiques pour elles à des degrés de dilution qui les laissent inoffensives pour les tissus du malade. On est encouragé à chercher dans cette voie en constatant les succès du sulfate de quinine dans le trai-

tement des fièvres intermittentes, du mercure dans la syphilis, et des préparations salicylées dans le rhumatisme articulaire.

Ce sont des considérations de cet ordre qui m'ont amené à étudier deux champignons parasitaires, le *Tricophyton tonsurans* et l'*Achorion Schœnleinii*, qui produisent les affections cutanées dites *Herpes tonsurans* et *Favus*. Mais je n'ai pu me borner à la biologie de ces espèces végétales, j'ai dû aussi m'occuper de leur morphologie. Il y a encore trop d'incertitudes dans la science sur les caractères différentiels de ces végétaux, et même des maladies qu'ils produisent, pour que je n'aie pas essayé d'élucider ces difficultés.

On sait qu'il y a quelques années, à la suite d'expériences de culture et d'essais d'inoculation à des animaux, *Grawitz*[1] avait conclu que les champignons de la teigne et du favus étaient non seulement identiques entre eux, mais qu'ils étaient identiques aussi au champignon du *muguet*, au *microsporon furfur* ou champignon du *pityriasis versicolor*, enfin que toutes ces espèces pathogènes n'étaient elles-mêmes que des modifications morphologiques d'un champignon vulgaire, l'*oïdium lactis*, que l'on rencontre très fréquemment sur le lait aigre, et qui était identique lui-même au *mycoderma vini*.

Ces conclusions ne furent pas acceptées sans résistance, surtout chez les dermatologistes français. En constatant à l'hôpital Saint-Louis leurs répugnances, et les raisons par lesquelles ils les motivaient, M. Duclaux[2] institua des expériences de vérification qui le conduisirent à n'accepter comme exacte aucune des conclusions de Grawitz, qui, du reste, dans un travail publié quelques jours avant celui de M. Duclaux, était revenu sur quelques-unes de ses premières affirmations. Il professait maintenant l'opinion que l'*achorion*, le *tricophyton* et *l'oïdium lactis* sont trois êtres bien distincts, quoiqu'il y ait entre les deux premiers une parenté intime se traduisant dans la forme de leur développement, dans l'aspect macroscopique de leur culture et dans des ressemblances de structure telles qu'il n'est pas toujours facile de les distinguer au microscope.

1. *Virchow's Archiv.* Bd. 70, 1877; Bd. 81, 1881.

2. Soc. de biologie, 16 janvier 1886. Voir aussi *Teigne et Teigneux*, par M. le Dr H. Feulard. Paris, 1886.

Il m'a paru que ces ressemblances tenaient peut-être à ce que, dans les essais de M. Grawitz, aucun des champignons cultivés ne l'avait été dans son milieu de culture le plus favorable, et que c'était sous leurs formes de souffrance qu'ils se ressemblaient entre eux. M. Duclaux avait obtenu, sur le lait et l'eau de malt, de véritables tapis nacrés de *tricophyton* qui ne ressemblaient nullement aux cultures les plus florissantes d'*achorion*. En tout cas, il y avait là matière à recherches. Je me suis donc attaché, en variant les milieux de culture de ces deux espèces, à obtenir pour chacune d'elles sa forme de développement typique, normale, et à la comparer aux dégénérescences qu'elle subit quand on la cultive sur des milieux moins favorables, et qu'on se rapproche par là des conditions de culture qu'elle trouve sur le corps humain et sur celui des animaux. Dans ces essais de culture, j'ai surtout employé les milieux liquides, d'abord parce que les cultures y sont plus belles, ensuite parce que j'avais l'intention de joindre, comme je l'ai dit plus haut, l'étude biologique à l'étude morphologique, et de rechercher les modifications subies par le liquide de culture, la nature et la quantité des aliments consommés, le poids de plante produite, etc., tout cela dans l'espoir de tirer de ces faits des notions utiles à la clinique ou à la thérapeutique des deux maladies dont j'étudiais les agents.

Grâce à M. le professeur Duclaux, dans le laboratoire duquel ce travail a été fait, et que je veux remercier ici de sa bienveillance et de ses bons conseils, j'ai pu utiliser comme semences les cultures pures d'*achorion* et de *tricophyton* qui se trouvaient au laboratoire. Outre cela, j'ai pu, grâce à l'amabilité de M. le professeur A. Fournier, prendre d'autres semences sur les malades de l'hôpital Saint-Louis, et mener ainsi parallèlement l'observation journalière des formes de développement de la même espèce, qui avait traversé dans un cas une série de cultures dans divers milieux nutritifs très favorables, et qui dans l'autre venait d'un milieu aussi pauvre et aussi peu favorable au développement du parasite que semble l'être la peau de l'homme. On verra tout à l'heure que cette circonstance est loin d'être sans importance.

PREMIÈRE PARTIE — MORPHOLOGIE

Dans ses recherches, M. Duclaux avait surtout employé, comme milieux de culture, le bouillon, l'eau de malt et le lait, et il a bien décrit les diverses phases du développement des deux champignons.

Si on cultive le *trichophyton* dans un liquide nutritif, on voit apparaître tout d'abord le mycélium qui s'accroît graduellement. Toute la masse du liquide, que ce soit du bouillon concentré ou du lait, est envahie par des filaments de mycélium qui s'y entre-croisent et la retiennent par capillarité. Cela donne à ce liquide l'aspect d'un milieu demi-solide et gélatineux. Dans la culture du favus, le développement du mycélium se fait au contraire sous forme de touffes isolées nageant dans le liquide.

Dans la croissance ultérieure du champignon de la teigne, le mycélium atteint la surface du liquide, envoie des filaments aériens, fins et brillants, recouvrant ce liquide d'une couche blanche comme la neige ou comme un tissu d'amiante. Ensuite la surface de la culture devient plus mate par suite de la formation des spores aériennes. Dans la partie du végétal immergée se forment d'autres spores de plus grande dimension et de forme moins régulière, les spores mycéliennes.

M. Duclaux a observé que le processus de cette formation de spores a lieu de préférence dans les liquides appauvris ou vieillis, où la substance nutritive est considérablement diminuée et où l'oxygène est insuffisant. Dans ces conditions, les filaments plongés dans le liquide changent d'aspect. Ils ont à l'origine une forme cylindrique assez régulière, quand la substance nutritive et l'oxygène sont abondants ; ils donnent, en dehors de ces conditions, des renflements de forme et de grandeur variées dans lesquels le diamètre des filaments devient souvent de 5 à 6 fois plus grand.

Les spores formées par les filaments aériens sont appelées *spores aériennes* et représentent, pour ainsi dire, le type normal des spores appartenant aux parasites végétaux dénommés ; elles sont de dimensions plus petites que les spores mycéliennes, et se fixent sur les filaments aériens comme des grains de raisin sur

une grappe, rappelant ainsi complètement les formes de fructification du *Botrytis bassiana*, le champignon de la *muscardine* chez les vers à soie.

Enfin, M. Duclaux a eu l'occasion d'observer chez le *tricophyton* un autre mode de formation des spores par entrecroisement spiraliforme de deux filaments voisins : ce sont les zygospores ou spores sexuées.

Les cultures dans les différents milieux que j'ai essayés m'ont permis d'ajouter beaucoup à ces notions, et d'appuyer sur des faits nouveaux la distinction essentielle des deux espèces. Je résume brièvement mes principaux résultats.

A. CULTURE EN CELLULE HUMIDE

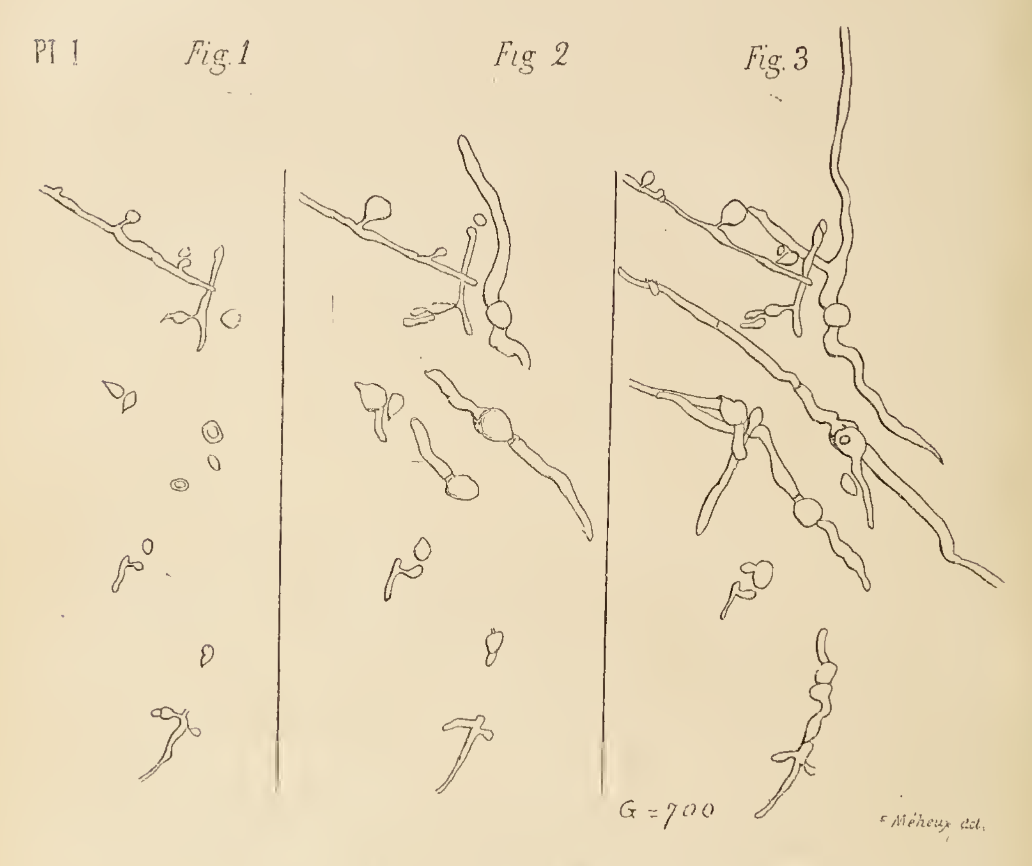
Ce mode de culture est très commode pour différencier les premières phases de la vie des deux végétaux. Les spores aériennes du *tricophyton* sont de grosseur inégale, parfois sphériques, le plus souvent allongées et amincies à une extrémité en forme de poire ou de triangle arrondi à la base (V. Pl. I, fig. 1). On les trouve quelquefois isolées, quelquefois en files ou en masses rattachées à des fragments du filament qui les a portées.

Les spores de l'*achorion* sont généralement plus grosses que celles du *tricophyton;* elles sont parfois sphériques, le plus souvent ovales. Il est rare de les trouver réunies à des fragments de filaments.

La rapidité du développement dépend à la fois du milieu et de la température. Dans un bon milieu, le *tricophyton* manifeste déjà des changements visibles au microscope après 4 à 5 jours à la température ordinaire de 14° à 16°, et des changements visibles à l'œil nu après le même temps de séjour à l'étuve à 26°-30°. Ces délais doivent être au moins doublés pour l'*achorion*.

Le premier changement qui se manifeste est un gonflement de la spore, qui se rapproche de la force sphérique (V. Pl. I, fig. 2). Celle du *tricophyton* donne ensuite d'ordinaire deux bourgeons qui s'allongent en un mycélium finement cloisonné, rameux (fig. 3), formant avec les mycéliums voisins un feutrage compliqué, et dont la croissance est assez rapide, car au onzième

jour d'une culture à la température ordinaire, un dessin, fait à la chambre claire, donne la figure 1 de la planche II.



Pl. I. *Culture du tricophyton en cellule humide.*

Fig. 1. Premier jour, spores isolées ou adhérentes à des débris de filaments aériens.

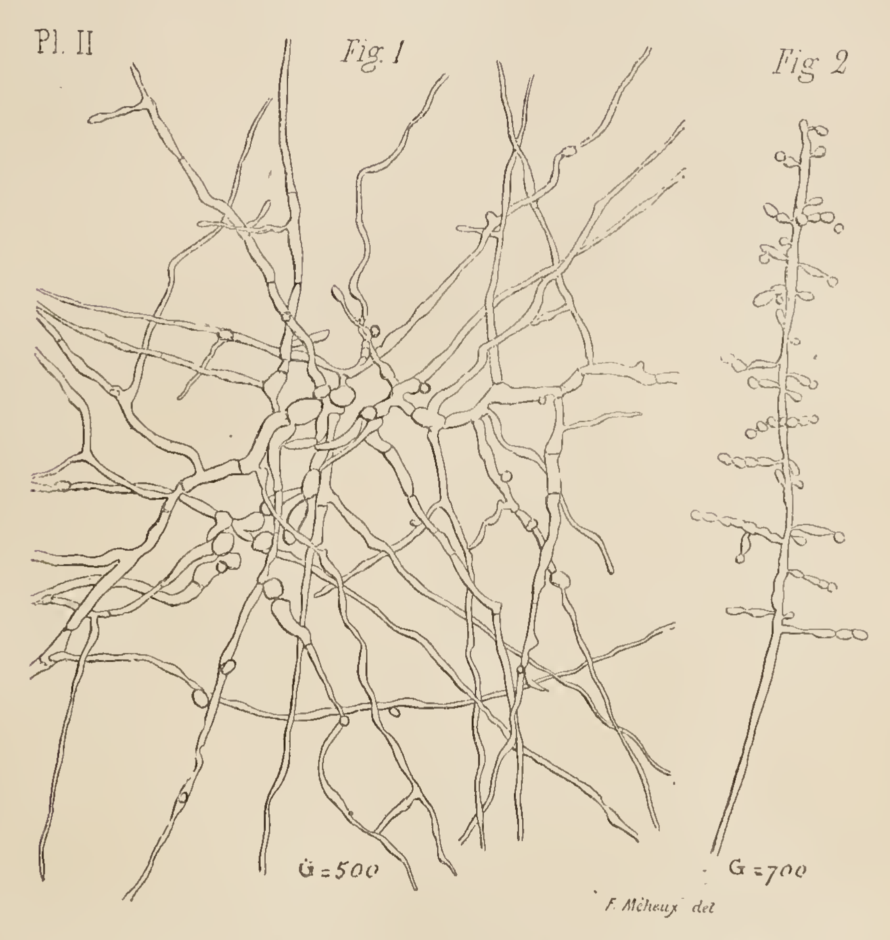
Fig. 2. Cinquième jour, gonflement et germination commençante de quelques-unes des spores.

Fig. 3. Sixième jour, même phénomène. L'accroissement se fait très vite dès qu'il est commencé.

Le mycélium de l'*achorion* est plus épais et plus segmenté que l'autre. Les enchevêtrements y sont moins compliqués et la résistance à l'arrachement moins grande. La croissance est aussi plus lente. La planche III, fig 1, donne l'aspect d'une culture d'achorion faite parallèlement à celles du tricophyton de tout à l'heure, et dessinée le septième jour de son développement à la température de 33°.

B. CULTURE EN MILIEUX LIQUIDES

J'ai essayé une quinzaine de liquides différents, dans chacun desquels les deux champignons ont continué à se distinguer comme plus haut par leurs allures diverses, si bien qu'il m'es



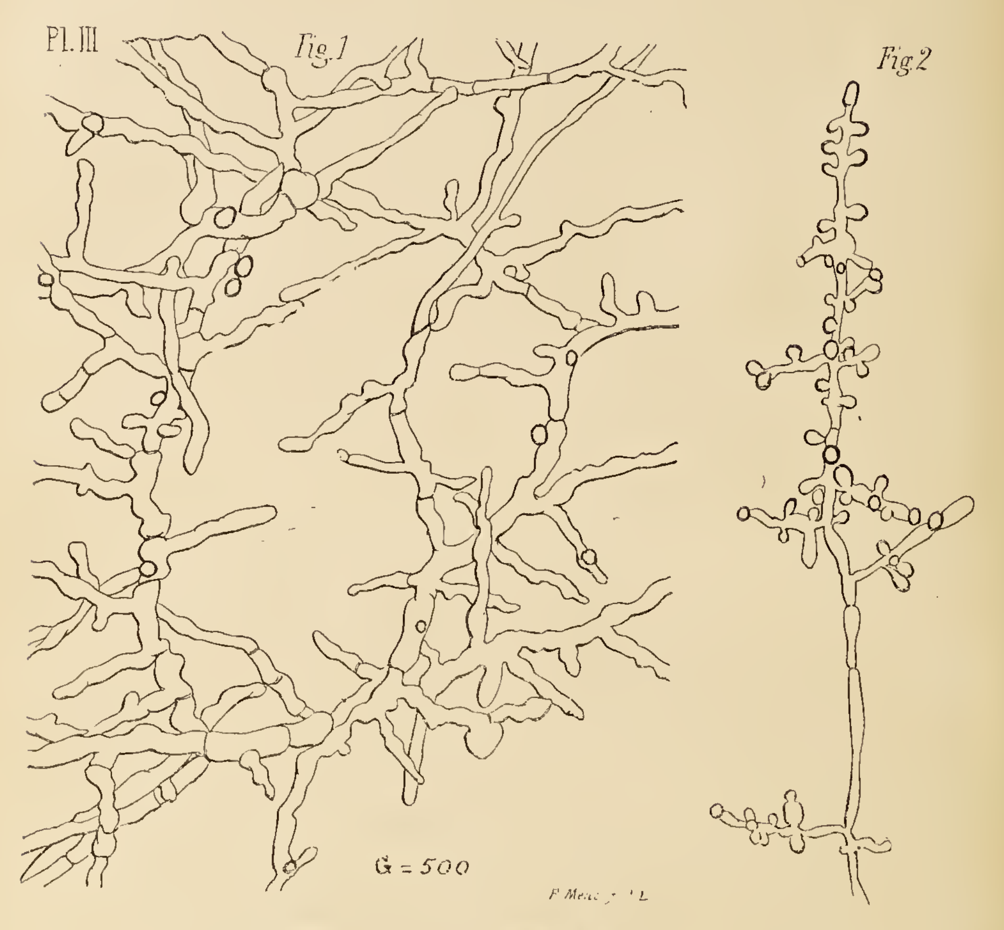
Pl. II. *Filaments mycéliens et fructifères du Tricophyton.*

Fig. 1. Enchevêtrement des filaments au 11e jour de la culture à la température ordinaire (pour faire suite aux dessins de la pl. I).

Fig. 2. Filament fructifère aérien d'une culture sur eau de navets.

arrivé d'en trouver qui nourrissent fort bien l'un deux, et très imparfaitement l'autre. De la comparaison de leurs propriétés diverses, j'ai essayé de tirer la connaissance du milieu le plus favorable à la culture de chacune des deux espèces. Leur étude

individuelle va en outre nous révéler quelques particularités intéressantes. Je vais la faire très brièvement.



Pl. III. *Filaments mycéliens et fructificateurs de l'achorion.*

Fig. 1. Spores et enchevêtrements mycéliens d'une culture d'achorion en cellule humide.

Fig. 2. Fructification de l'achorion en cellule humide, au même grossissement. Quelques-unes des spores commencent à devenir plus réfringentes que le reste du filament.

1° *Liquide de Cohn-Mayer.* C'est, comme on sait, une solution minérale ne renfermant, comme substance hydrocarbonée, que du tartrate d'ammoniaque. Il est absolument impropre à la culture de nos champignons.

2° *Liquide Raulin.* Celui-ci contient du sucre. Il ne convient au *tricophyton* et à l'*achorion* que si on en diminue beaucoup l'acidité. Le *tricophyton* y forme des touffes grêles et isolées qui

arrivent parfois à se réunir et à couvrir le liquide d'un fin duvet de filaments fructifères. Le mycélium y subit ces renflements irréguliers qui avaient tant frappé Grawitz et qu'on ne rencontre, comme M. Duclaux l'a fait remarquer, que dans les milieux pauvres ou appauvris. L'*achorion* y pousse encore moins bien, et ses formes mycéliennes sont aussi très irrégulières. Dans les deux cas, il se fait là une ébauche de cette formation abondante et régulière de conidies que nous rencontrerons tout à l'heure.

3° *Urine*. Les deux champignons poussent dans l'urine, le *tricophyton* plus vite que l'autre, mais pour les deux le développement s'arrête bientôt, après une maigre production de filaments aériens et sporifères. Le tableau change brusquement si on y ajoute au liquide 5 °/₀ de glucose. L'*achorion* reste à peu près insensible à cette addition, tandis que l'autre se développe abondamment et forme à la surface un feutrage épais.

4° *Bouillon de veau, simple et peptonisé; petit lait; liquide d'ascite*, *Bouillon Liebig*. C'est sur ce groupe de liquides nutritifs que M. Duclaux a fait les observations résumées plus haut. Ils constituent de très bons milieux de culture, tant pour le *tricophyton* qui y conserve pourtant la prééminence, que pour l'*achorion* qui y donne parfois ces développements en godet que l'on observe dans le favus, et sur lesquels nous reviendrons tout à l'heure.

Avec le lait, les deux champignons donnent à la surface une couche cotonneuse blanche et mate, compacte, ayant quelquefois 2 à 3 millimètres d'épaisseur, pigmentée en jaune en dessous, surtout chez l'*achorion*, dans la portion en contact avec le liquide. Cette couche aérienne est très résistante chez le *tricophyton*, plus fragile chez *l'achorion*; elle couvre parfois comme d'un tapis toute la surface du liquide, parfois seulement le tiers ou la moitié.

Avec le liquide d'ascite, il y a une particularité curieuse. Les filaments mycéliens du *tricophyton* pénètrent le liquide et le feutrent de façon à le transformer en apparence en une gelée transparente, mais aucun filament aérien n'apparaît au-dessus de la surface du liquide. Il s'agit évidemment là d'un fait pathologique. Ce qui confirme dans cette idée, c'est qu'on observe aussi ce développement abondant du mycélium sans filaments

aériens, quand on fait vivre le *tricophyton* dans des conditions de température défavorables, par exemple à 39° C. ou dans un milieu trop acide. Ce fait est évidemment à rapprocher de l'absence de formation des spores dans la bactéridie charbonneuse cultivée dans certaines conditions.

5° *Eau de navets, de malt, de touraillons; moût de raisins secs.* Je rapproche ces diverses décoctions et macérations végétales, parce qu'elles contiennent toutes, en proportions diverses, des matières hydrocarbonées et azotées facilement assimilables et sont de bons milieux de culture, l'eau de malt et celle de touraillons surtout. La première convient au *tricophyton*, la seconde à l'*achorion*.

Comme c'est dans ces liquides que ces végétaux prennent leurs formes les plus régulières et les plus typiques, je saisis l'occasion pour donner, au sujet de ces cultures, des détails plus circonstanciés que ceux que j'ai donnés jusqu'ici.

I. *Tricophyton*. Avec l'eau de malt, trois ou quatre jours après l'ensemencement des spores, on voit des touffes flottantes dont les plus superficielles donnent aussitôt des filaments aériens. Il se forme ainsi des îlots qui s'agrandissent peu à peu sur leurs bords par étalement du mycélium, et se couvrent peu à peu, du centre à la périphérie, d'une couche cotonneuse et blanche de filaments sporifères. Ils finissent par se rejoindre et on a alors à la surface une véritable membrane, épaisse, élastique, que l'eau ne mouille ni ne traverse, blanche et nacrée en dessus, plus ou moins pigmentée en dessous. Cette membrane adhère assez fortement aux parois du vase et fait grimper sur verre des filaments aériens. Quand on incline le vase, il faut qu'il se forme une déchirure pour laisser écouler le liquide de culture, qui est devenu plus brun en restant limpide, et ne contient que quelques touffes de mycélium.

Dans la culture jeune, les filaments mycéliens sont rameux, cloisonnés et à peu près cylindriques. Les filaments aériens sont fins, réguliers aussi, et très peu rameux : on y voit apparaître bientôt de tous côtés des bourgeons arrondis qui s'allongent peu à peu en même temps qu'ils s'amincissent vers leurs point d'insertion sur le filament. C'est la columelle de la spore. On voit, en effet, la partie la plus arrondie et la plus large de ce prolongement s'allonger pour s'étrangler à son sommet, en donnant ainsi

une spore ronde qui tantôt se détache, tantôt, mais plus rarement, reste comme premier élément d'un chapelet plus ou moins long de spores (fig. 2, pl. II).

Dans les profondeurs du liquide, à ce moment assez épuisé et privé d'oxygène par suite de la respiration des couches superficielles, se forment alors les spores mycéliennes ou conidies. Dans les très vieilles cultures de *tricophyton*, on rencontre aussi ces renflements et cette division cellulaire dans les filaments aériens, qui finissent par se désagréger en cellules moins arrondies et beaucoup plus grosses que les spores aériennes normales.

Dans les cultures du *tricophyton* dans l'eau de malt, le développement des spores sur les filaments aériens, à la T^{re} de 26°, commence ordinairement dans le courant de la deuxième semaine à partir de l'ensemencement. Le végétal n'atteint son plus grand poids (1/25 à 1/30 du poids du liquide à l'état humide, 1/90 à 1/100 à l'état sec) qu'au bout de trois ou quatre semaines.

Dans toutes les anciennes cultures du *trichophyton*, la partie du végétal plongée dans le liquide est, nous l'avons dit, plus ou moins pigmentée. Dans les jeunes cultures, sur des milieux très favorables, la surface inférieure est parfois à peine colorée en jaune. La teinte se fonce ensuite peu à peu, et d'une façon plus ou moins régulière : en certains endroits elle passe au marron ou au violet, ailleurs elle reste à peu près ce qu'elle était à l'origine. La rapidité avec laquelle se pigmente la couche inférieure du champignon est, il m'a semblé, en relation avec la bonne qualité du milieu nutritif appliqué à la culture. Sur des milieux pauvres et surtout à réaction fortement acide, l'apparition de la coloration du végétal est particulièrement hâtive. La présence de la glycérine dans le milieu de culture se manifeste aussi par une apparition plus rapide de la pigmentation. En revanche, les cultures élevées dans un milieu neutre ou légèrement alcalin restent pendant des mois colorées en jaune à peine sensible.

II. *Achorion.* Ce végétal s'accommode assez bien de l'eau de malt, mais son développement est plus rapide et plus abondant dans l'eau de touraillons.

Huit ou dix jours après l'ensemencement de la culture, apparaissent des touffes mycéliennes isolées, qui confluent parfois,

mais plus souvent restent éparses. Au bout de deux ou trois semaines à la T^{re} de 26°, quelques-unes de ces touffes isolées atteignent la surface du liquide et commencent à former des filaments aériens avec spores (Pl. III, fig. 2). Dans la culture plus développée, la pigmentation du mycélium immergé dans le liquide est encore plus accusée que dans le *tricophyton*, et se fonce à mesure que la culture avance. La couche superficielle avec filaments aériens se présente sous forme de tubercules épais et solides, de forme irrégulière, s'élevant au-dessus du liquide voisin. Ces tubercules ont les bords plus élevés que le centre, qui présente une dépression, un godet plus ou moins accusé sur lequel nous allons revenir à propos des milieux solides. Ce godet a d'abord une surface mate. Au moment de la formation des spores, il paraît comme enfariné. Ces différences dans l'aspect extérieur des deux cultures tiennent à des particularités que le moment est venu de mettre en lumière.

Les filaments sporifères aériens de l'*achorion* se désagrègent et même se désorganisent vite, et une culture de ce végétal, agitée avec de l'eau, y laisse instantanément ses spores en suspension. Celles-ci se détachent même si vite d'ordinaire que, pour les représenter en place dans la figure 2 de la Pl. III, il a fallu avoir recours à la culture en cellule humide. De là vient que sur les vieilles cultures, la surface est farineuse. Elle est au contraire cotonneuse avec le *tricophyton*, dont les filaments aériens sont bien plus résistants et plus durables, et dont les spores sont plus adhérentes, si bien qu'on réussit difficilement à troubler la transparence de l'eau en l'agitant avec une culture de *tricophyton*.

Enfin, il nous reste quelque chose à ajouter au sujet de l'odeur des cultures de ces deux parasites.

En clinique, le *favus* a deux traits caractéristiques, le godet, et l'odeur spéciale qu'il répand et qu'on cherche à définir par le nom d'*odeur de souris*. Le godet est souvent attribué à la gêne apportée à la croissance du champignon par le cheveu qu'on trouve d'ordinaire au centre de la concavité, sur la plaque de favus. Nous voyons qu'il a une autre origine et qu'il est le résultat du procès physiologique de croissance. Quant à l'odeur, elle se retrouve dans tous les milieux où on a cultivé l'*achorion* et sur le champignon lui-même. Elle est très nette surtout quand on filtre le liquide de culture, ou quand on commence à dessécher

le champignon pour le peser à l'état sec. Cette odeur rappelle moins l'odeur de souris que celle des matières animales en décomposition non putride, et est due sans aucun doute à ce que cette mucédinée, comme nous le verrons, consomme exclusivement de la matière albuminoïde. Le *tricophyton*, qui vit surtout de substances hydrocarbonées, n'a pas d'odeur pareille et sent faiblement comme les champignons de bois ordinaires.

C. CULTURES EN MILIEUX SOLIDES

Ces milieux à la gélatine ou à la gélose sont en général moins favorables à la culture des deux espèces que les milieux liquides. Le développement est plus lent, moins abondant. On arrive bien encore à la formation des spores aériennes, mais les conidies aériennes signalées plus haut se développent plus tôt qu'ailleurs, et la désagrégation du végétal est plus prompte. Cependant la physionomie générale des deux cultures reste la même. Le *tricophyton* conserve son avance sur l'autre. Dans les deux cas, la gélatine se liquéfie, et le liquide se colore en jaune intense, plus accusé chez l'*achorion*, mais encore assez intense chez le *tricophyton*, surtout sur la gélatine acide ou mélangée de glycérine. Bien entendu, le développement reste surperficiel, même dans le cas d'ensemencement par piqûre. En couchant le tube à gélatine, on retrouve avec le *tricophyton* la couche blanche et brillante de filaments aériens, avec l'*achorion* les îlots isolés, et dans quelques cas, les godets dont nous avons parlé plus haut. Ce godet, si souvent observé par les dermatologistes, et considéré comme caractéristique du favus, prend sur les cultures un aspect tout à fait pareil à celui qu'on lui trouve quelquefois sur la tête humaine. La photographie ci-jointe (fig. 1, planche XI, à la fin du volume), en donne une idée très nette.

La culture de *tricophyton* représentée à côté, fig. 3, donne en quelque sorte la contre-épreuve de la première. Là où le végétal forme une plaque plus ou moins ronde et isolée, on voit souvent le centre de la plaque plus développé que les bords et présentant une sorte de bouton en saillie que la figure représente bien.

Enfin, j'ai aussi voulu montrer, dans ces photographies, une particularité curieuse de la culture de ces deux parasites. Quand

on en fait des cultures successives en milieux favorables, en partant d'une semence prise sur un malade, on voit que, de culture en culture, le développement du végétal se fait de plus en plus régulier et abondant. Pour l'*achorion*, par exemple, que représentent les figures 1 et 2, les îlots du végétal, dans les premières cultures provenant d'un cas de favus, sont en petits godets, très saillants et très nettement limités, leur couleur est jaune sale. L'examen microscopique révèle une abondante formation de conidies aériennes et mycéliennes. En multipliant les cultures, on voit la couche superficielle du végétal devenir de plus en plus blanche et cotonneuse, par suite de la formation plus abondante de filaments aériens. Les îlots sont moins nettement contourés et à bords moins saillants. Il s'agit évidemment là d'une transmission héréditaire qui se modifie peu à peu. Rappelons-nous que nous avons vu plus haut le *tricophyton* ne pas donner du tout de filaments aériens dans un liquide d'ascite, de même qu'ici nous voyons l'*achorion* développer de plus en plus ses organes aériens à mesure qu'il s'éloigne de ses conditions de culture sur le cuir chevelu.

On observe des phénomènes analogues pour le *tricophyton* qui pousse de préférence, quand la semence provient d'un teigneux, sous forme de touffes isolées et grêles, mais qui finit par former un tapis résistant et velouté, quand il a passé par plusieurs cultures successives.

D. CULTURES SUR LES ANIMAUX

Je n'ai fait d'expériences d'inoculation à des cochons d'Inde que pour voir si mes espèces étaient restées pathogènes après culture, et si elles conservaient sur les animaux les caractères différentiels signalés plus haut. J'ai vu qu'il en était ainsi. Le *tricophyton* devance toujours l'*achorion :* les deux espèces conservent leurs différences d'épaisseur et de forme des filaments comme sur les milieux nutritifs. La fructification a lieu chez toutes deux par spores mycéliennes, et celles de l'*achorion* restent un peu plus volumineuses que celles de l'autre. Enfin les croûtes de desquammations épidermiques sont un peu plus épaisses avec le *tricophyton* que dans le favus.

Je crois pourtant qu'il peut y avoir des cas douteux, où ni

l'aspect extérieur de la maladie, ni l'examen microscopique des croûtes ou des poils malades ne peuvent fournir un diagnostic sûr, auquel on ne pourra arriver que par des essais d'ensemencement et de culture, devenus faciles maintenant. Il m'est arrivé, un jour que j'étais allé dans une maison de santé chercher de la semence de favus et de teigne tondante, de me voir présenter deux malades que, ni moi avec mon expérience insuffisante, ni l'interne très expérimenté qui m'accompagnait, n'avons hésité à croire atteints chacun de l'une de ces deux affections, et pour lesquels les deux liquides de culture se sont comportés de façon si absolument semblable qu'après ma surprise des premiers jours, j'ai dû me rendre à l'évidence, et admettre que les deux malades étaient tous les deux atteints de favus, ou tout au moins que l'un d'eux présentait des plaques faviques au milieu de plaques de teigne tondante.

DEUXIÈME PARTIE. — BIOLOGIE.

Pour augmenter, s'il était possible, la valeur nutritive des différents milieux de culture employés jusqu'ici, j'avais à faire l'étude des différentes actions physiques ou chimiques qui y entrent en jeu. Je commencerai par celle de l'alcalinité du liquide nutritif.

Influence de l'acidité ou de l'alcalinité. M. Duclaux avait observé, dans ses premiers essais, que contrairement à ce qui a lieu en général pour les mucédinées les mieux connues, l'acidité du liquide de culture est défavorable au *tricophyton* et à l'*achorion*. En poussant plus avant l'étude de cette question, j'ai vu que tant que l'acidité ne dépasse pas celle qui correspond à 2 ou 3 décigrammes d'acide tartrique par litre, ce qui est le cas pour les décoctions végétales fraîches étudiées plus haut, la culture était plus abondante que dans le même liquide neutralisé. A 5 décigrammes, la récolte est déjà moindre, et à 8 décigrammes, la période d'apparition des premières touffes mycéliennes est plus que doublée.

Avec 1gr,33 d'acide tartrique et 1gr,19 d'acide acétique par litre, les spores ensemencées restent inertes pendant de longs mois, mais se développent si on neutralise le liquide. Ce n'est qu'après avoir séjourné dans un liquide renfermant 12gr d'acide tar-

trique par litre, qu'elles ont refusé de pousser après neutralisation du liquide nutritif.

Le poids de la récolte est moins sensible à l'augmentation de l'alcalinité qu'à celle de l'acidité, mais diminue pourtant encore quand l'alcalinité augmente. Dans une expérience comparative, au bout de 9 jours de culture du *tricophyton* sur 10cc de trois liquides identiques, sauf que le premier était acidulé à 0gr,33 d'acide tartrique par litre, les deux autres alcalinisés avec 0gr,38 et 0gr,77 de carbonate de soude par litre, j'ai obtenu les trois poids suivants de récolte pesée à l'état sec : 0gr,087 pour le milieu acide, 0gr,064 pour le milieu faiblement alcalin, 0gr,047 pour l'autre.

Dans d'autres cultures comparatives, sur 10cc d'eau de malt, de durée plus longue, car elles ont duré 18 jours, on a trouvé 0gr,102 de *tricophyton* pesés à l'état sec sur un liquide d'acidité égale à celle du précédent, et les poids suivants sur divers liquides alcalins dont l'alcalinité est exprimée en carbonate de soude par litre :

Alcalinité,	1gr,87	Poids de récolte,	0gr,080
—	4gr,07	—	0gr,050
—	6gr,27	—	0gr,018
—	10gr,77	—	insignifiant.

Mais sur ce dernier liquide, étudié après 72 jours, on trouvait encore 0gr,063 de récolte, et l'alcalinité avait diminué dans une proportion notable. La mucédinée avait peu à peu corrigé son milieu, et poussé d'autant plus rapidement qu'elle se le rendait plus favorable.

Influence de la température. La culture des deux champignons peut se faire à la température ordinaire de 15°, mais elle est lente. Elle est déjà beaucoup plus rapide à 25°, et c'est vers 33° qu'elle marche le mieux. En cinq jours, dans une cellule humide, le *tricophyton* arrive à fructifier, et l'*achorion* en 7 jours, tandis qu'il faut de 2 à 3 semaines au premier à la température des appartements, et beaucoup plus d'un mois à l'autre.

Au-dessus de 36°, il y a déjà des symptômes de souffrance, et à 38°, le *tricophyton* ne donne que du mycélium et pas d'organes fructifères aériens. Les spores mycéliennes se forment encore, mais elles sont peu nombreuses.

L'action de la chaleur sur les spores est aussi manifeste. Chauffées pendant 10 minutes à 40°, après avoir été mises en suspension dans l'eau distillée, les spores de *tricophyton* peuvent encore germer, mais sont en retard sur les spores non chauffées. A 43° et surtout à 46°, le retard est encore plus grand ; à 49° enfin, elles ne germent plus, même dans le milieu le plus favorable.

Celles de l'*achorion* sont un peu plus résistantes et peuvent encore germer après avoir été chauffées 10 minutes à 50°.

Influence de la lumière. Elle paraît nulle.

L'étude de l'influence de ces conditions physiques conclut dans le même sens que les recherches résumées plus haut, c'est-à-dire en faveur de l'individualité spécifique des deux végétaux parasites. Nous allons arriver aux mêmes conclusions en étudiant l'influence des conditions chimiques de la culture, c'est-à-dire le mode de nutrition.

Aliments hydrocarbonés. J'ai surtout étudié le sucre et la glycérine. Le sucre ou plutôt le glucose (car en présence du saccharose, le *tricophyton* reste inerte) est consommé avec formation intérimaire d'acide oxalique, comme M. Duclaux l'avait vu pour l'aspergillus niger. J'ai d'abord étudié la consommation du sucre dans le liquide Raulin, qui n'est pas, nous le savons, très favorable à la culture, mais qui finit par donner avec le temps un poids de récolte suffisant pour qu'on puisse le comparer au poids du sucre disparu. J'ai vu dans ces conditions qu'après un mois d'étuve à 26°, avec 10^{cc} de liquide Raulin contenus dans un matras Pasteur, il y avait en moyenne $0^{gr},025$ de végétal sec pour $0^{gr},350$ de sucre disparu. Le liquide renfermait en outre de l'acide oxalique et son acidité avait augmenté.

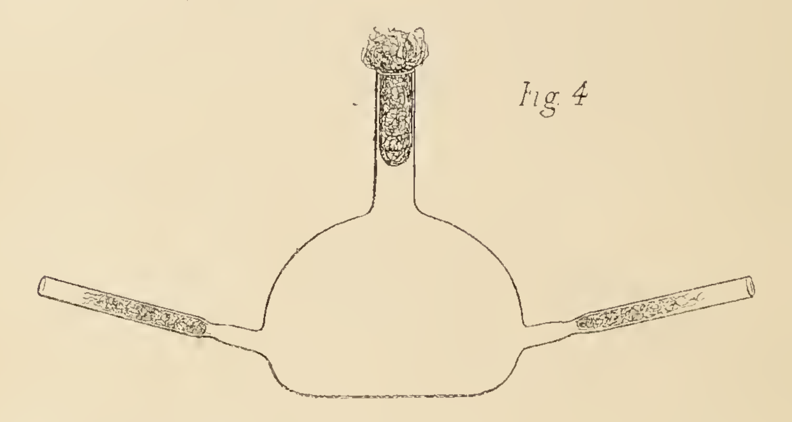
Le poids du végétal n'est que 1/14 du poids du sucre. Mais le liquide est un médiocre milieu de culture, et le matras Pasteur ne permet pas un accès facile de l'air. Modifions un peu ces conditions. En ajoutant à de l'urine 5 p. 100 de glucose, on en fait un assez bon milieu, et en opérant toujours, ici comme dans les essais précédents et dans ceux qui suivent, sur 10^{cc} de liquide, on trouve, pour les temps T de la durée de la culture, les chiffres suivants pour : P le poids de sucre consommé, P′ le poids du végétal produit, et R le rapport entre P et P′.

T = 18 jours. P = $0^{gr},110$. P′ = $0^{gr},020$. R = 5.
T 21 — P = $0^{gr},150$. P′ = $0^{gr},032$. R = 5.

Je note en passant, car j'aurai à y revenir, que la consommation d'urée a été de $0^{gr},012$ dans le premier cas, de $0^{gr},015$ dans l'autre.

Dans l'eau de malt, l'aliment consommé est encore mieux utilisé, comme le montrent les chiffres suivants. Après 11 jours de culture, on a obtenu, pour 10^{cc} de liquide, $0^{gr},031$ de végétal sec pour $0^{gr},067$ de sucre consommé. C'est presque le rapport de 1 à 2. Il est vrai que nous ne tenons pas compte de la matière azotée détruite ou assimilée en même temps que le sucre.

En faisant la culture sur eau de malt, non plus dans les matras Pasteur, mais dans les matras à fond plat (fig. 4) imaginés par


Fig 4

M. Fernbach, et qu'on peut faire traverser par un courant d'air tamisé sur du coton, on trouve des chiffres de même ordre, comme le montrent les nombres suivants, disposés comme ceux de plus haut, et dont les premiers se rapportent à une aération lente, les derniers, à une aération plus énergique :

T = 23 jours.	P = $0^{gr},102$.	P' = $0^{gr},055$.	R = 2.
T = 15 —	P = $0^{gr},115$.	P' = $0^{gr},048$.	R = 2.

L'addition de glycérine à cette eau de malt l'améliore notablement, comme nous l'avons dit. J'ai vu alors le poids de plante produite atteindre les $\frac{2}{3}$ du poids du sucre disparu dans de l'eau de malt additionnée de 4 à 5 p. 100 de glycérine. Mais c'est qu'on ne tient pas compte de la glycérine qui disparaît aussi. Ces milieux glycérinés permettent une autre remarque. Ils ne sont pas plus acides après la culture qu'avant. Le même fait s'observe pour l'eau de navet et les autres milieux favorables à la culture.

Le liquide Raulin et les milieux défavorables augmentent au contraire d'acidité, par suite de la formation d'acide oxalique. La formation de cet acide semble donc un phénomène anormal, un symptôme de souffrance du parasite.

Tous les résultats ci-dessus se rapportent au *tricophyton*. Ayant étudié au même point de vue l'*achorion*, j'ai vu, à ma grande surprise, que ce végétal ne touche pas au sucre dans les milieux de culture favorables, et y touche à peine dans les milieux défavorables. Au contraire, dans les milieux nutritifs favorables au développement de ce champignon, j'ai trouvé une légère augmentation dans le poids des substances réduisant l'oxyde de cuivre.

Aliments azotés. Pour apprécier la consommation des aliments azotés, j'ai dû me borner à comparer les poids de résidu sec d'un même volume de liquide avant et après la culture. Dans le cas où il y avait aussi du sucre présent, on tenait compte de la diminution afférente à ce corps. Je visais donc seulement, et encore en gros, la quantité disparue de matière azotée, sans rechercher autrement sa nature, sauf dans le cas de l'urée, comme dans l'expérience citée plus haut.

Voici quelques chiffres qui donneront une idée de la quantité d'aliment azoté disparu de 10 centimètres cubes de divers liquides nutritifs. Elle est désignée par P comme dans les tableaux cités plus haut. La signification de T, de P′ et de R reste la même.

Achorion dans l'eau de malt neutralisée :
T = 70 jours. P = 0gr,110. P′ = 0gr,055. R = 2.
Achorion dans l'eau de malt acidulée :
T = 70 jours. P = 0gr,150. P′ = 0gr,076. R = 2.
Achorion dans l'eau de malt avec 2,5 p. 100 de glycérine.
T = 72 jours. P = 0gr,240. P′ = 0gr,118. R = 2.
Achorion dans l'eau de malt avec 5 p. 100 de glycérine.
T = 72 jours. P = 0gr,170. P′ = 0gr,085. R = 2.

Le rapport entre le poids d'aliment disparu et le poids de plante produite est donc toujours voisin du nombre 2. Il augmente un peu et se rapproche de 2,5 ou de 3 quand on aère le milieu où on fait la culture et qu'on la laisse moins vieillir.

Cette série de recherches nous confirme dans notre conviction que les deux espèces sont distinctes, en nous montrant que

le *tricophyton* consomme avec avidité le sucre et les matières hydrocarbonées, tandis que l'*achorion*, qui respecte le sucre, est surtout un grand consommateur de substance azotée. Nous pouvons nous expliquer maintenant les inégalités nutritives de nos différents milieux de culture pour les deux végétaux parasites, et comprendre que le liquide d'ascite, par exemple, peut être bien meilleur pour l'*achorion* que pour le *tricophyton* qui n'y développe que son mycélium, comprendre aussi pourquoi l'urine qu'on additionne de sucre devient plus favorable au *tricophyton* et reste ce qu'elle était pour l'*achorion*.

Guidé par toutes ces indications, j'ai essayé de faire de toutes pièces, pour le *tricophyton*, un liquide nutritif aussi bon que les meilleurs milieux naturels connus, et qui, composé de subtances organiques nettement définies et de sels minéraux, pût permettre d'étudier avec précision la nutrition hydrocarbonée, azotée et minérale de cette espèce pathogène. J'y suis arrivé avec la composition suivante :

Sucre de canne.	25 gr	
Urée.	5	
Carbonate de potasse .	0	02
Phosphate de potasse. .	0	02
Sulfate de magnésie . .	0	12
— de fer	0	03
— de zinc	0	03
Silicate de potasse . . .	0	03

On fait d'abord bouillir la solution sucrée avec 8 gouttes d'acide chlorhydrique pour transformer le sucre en glucose. On ajoute ensuite les éléments minéraux, on filtre et on amène à 500cc. La réaction du liquide est neutre ou faiblement acide.

Ce mélange est au moins l'égal de l'urine sucrée qui nous a satisfait jusqu'ici. Voici qui le prouve.

On a semé du *tricophyton* sur 20cc du liquide ci-dessus, renfermant en poids 1gr,220 de résidu soluble, sur lequel il y avait 0gr,932 de glucose et 0gr,200 d'urée.

Au bout d'un mois, on a récolté 0gr,144 de végétal sec, et on a constaté qu'il avait été consommé 0gr,386 de sucre et 0gr,044 d'urée. La somme des pertes provenant de ces deux origines était donc de 0gr,430. D'un autre côté, la perte totale constatée par

l'évaporation du liquide de culture était de 0gr,448. Il y avait eu sans doute des sels absorbés, mais on voit que le rapport entre le sucre consommé et le poids de plante produite est de 2,6, c'est-à-dire à peu près celui que nous avions trouvé plus haut pour les meilleurs liquides.

Un autre essai fait après 22 jours m'a donné le même rapport 2,7, malgré une aération plus énergique des ballons de culture.

Ce liquide artificiel permet maintenant l'étude de l'influence des éléments minéraux. C'est un sujet que j'ai encore peu étudié. J'ai reconnu pourtant que la suppression de l'un quelconque de ces éléments diminue la récolte dans des proportions différentes. Celle du zinc est mieux supportée que celle des autres. La substitution de la soude à la potasse est nuisible, plus encore celle de la chaux à la magnésie.

Disons, pour terminer ce que je sais de ce sujet, qu'on trouve en effet du fer, de la magnésie et de la potasse dans les cendres du végétal, qui contient jusqu'à 1 0/0 de substances minérales.

Le végétal récemment extrait de son liquide de culture, et soumis à une pression modérée entre des feuilles de papier buvard, contient des quantités d'eau variables suivant l'âge de la culture et la nature du milieu. Dans des cultures de *tricophyton* vieilles de 10 à 13 jours, la proportion d'eau est de 83-85 0/0, elle tombe à 70 0/0 avec des cultures d'au moins 30 ou 40 jours, surtout sur les milieux glycérinés.

Action des antiseptiques. — Arrivé au point où j'en étais, j'ai cru devoir étudier les moyens d'empêcher le développement de ces parasites ou de l'arrêter lorsqu'il est commencé. La question avait de l'intérêt tant au point de vue biologique qu'au point de vue thérapeutique.

Il a pu sembler surprenant, à qui a bien lu ce qui précède, que des champignons qui produisent des affections si tenaces soient aussi sensibles, lorsqu'ils sont en cultures artificielles, à l'action de la chaleur, ou à de très petits changements dans l'acidité du milieu. Ils semblent mal armés pour la lutte pour l'existence, et le moindre mélange avec une espèce étrangère empêche en effet aussi leur développement.

J'ai essayé s'ils étaient aussi sensibles vis-à-vis de quelques agents thérapeutiques souvent employés dans les cas de teigne et

de favus, et aussi vis-à-vis d'autres antiseptiques; je faisais agir ces substances en les introduisant au préalable dans les liquides de culture. Pour celles qui sont volatiles, j'essayais l'action de leurs vapeurs en imbibant du liquide un éponge stérilisée, que je suspendais au moyen d'un fil dans le matras de culture, en la tenant à une certaine distance de la surface du liquide. Voici le résumé de mes résultats.

1. *Glycérine.* — Nous avons vu plus haut que la glycérine pouvait jouer le rôle de substance nutritive et favoriser le développement des deux champignons, mais il faut pour cela qu'il y en ait peu. Quand on atteint les doses de 10-15 0/0, on change probablement les conditions de l'endosmose, et les végétaux souffrent, sans pourtant arrêter leur développement.

2. *Alcool.* — L'alcool ajouté à la culture en proportions inférieures à 4 0/0 ralentit la croissance. A 4 0/0, il arrête le développement et exerce sur la semence une action durable, car les spores restent inertes même après plusieurs mois, lorsque tout l'alcool contenu dans le liquide s'est évaporé au travers du bouchon d'ouate.

3. *Salicylate de soude.* — Avec 4 0/0 de ce sel dans le liquide de culture, le développement ne se fait ni moins vite, ni autrement qu'en l'absence de ce sel.

A l'exception des trois médicaments que je viens de nommer, tous les autres corps que j'ai étudiés se sont révélés comme des antiseptiques très actifs, soit qu'on les fasse agir à l'état de vapeur, soit qu'on les prenne aux doses minima suivantes.

4. *Essence de térébenthine*, sous forme de vapeur ou de 2 ou 3 gouttes dans le liquide de culture.

5. *Chloroforme*, sous forme de vapeur.

6. *Acide acétique*, sous forme de vapeur.

7. *Ammoniaque*, sous la même forme.

8. *Teinture d'iode*, idem.

9. *Essence de Wintergreen*, idem.

10. *Sublimé*, à la dose de $\frac{1}{2500}$ et $\frac{1}{5000}$.

11. *Acide phénique*, aux doses de $\frac{1}{500}$, $\frac{1}{1000}$ et $\frac{1}{2000}$.

12. *Nitrate d'argent*, à la dose de $\frac{1}{2500}$ et $\frac{1}{2000}$.

13. *Sulfate de cuivre*, à la dose de $\frac{1}{1000}$ et $\frac{1}{2000}$.

14. *Borax*, à la dose de $\frac{1}{1000}$, $\frac{1}{2000}$ et $\frac{1}{4000}$.

La sensibilité du *tricophyton* et de l'*achorion* vis-à-vis de ces diverses influences témoigne que si la teigne et le favus sont si rebelles, ce n'est pas que le champignon soit difficile à tuer, c'est qu'il est difficile à atteindre dans la gaine du poil, dont l'orifice est bouché par les filaments ou les produits de desquamation, et dont l'intérieur est protégé par des phénomènes de capillarité qui empêchent la pénétration des liquides. L'épilation dégage l'ouverture et peut souvent rendre service. Mais il y aurait intérêt à essayer l'action des vapeurs, qui, par diffusion, pénètrent partout, et surtout celle des vapeurs acides, telles que celles de l'acide acétique, auxquelles les deux champignons semblent particulièrement sensibles. Des essais dans ce sens ont été faits, par M. Laillier, à l'hôpital Saint-Louis, à la demande de M. Duclaux. Nous ne savons pas ce qu'ils ont donné, mais c'est un sujet à reprendre [1].

1. Travail du laboratoire de microbiologie de la Sorbonne.

DE L'ACTION DE LA CHALEUR ET DE L'AIR

SUR LES SPORES DE LA BACTÉRIDIE DU CHARBON

Par E. ROUX.

Les spores bien formées de la bactéridie charbonneuse résistent, en milieu humide, pendant plus de dix minutes à une température de 95° ; mais elles sont tuées en moins de cinq minutes lorsqu'on les porte à cent degrés.

Au-dessous de 80°, elles conservent longtemps leur vitalité ; ainsi, on peut les chauffer pendant un grand nombre d'heures à 70° sans les faire périr. C'est l'action de cette température de 70°, longtemps prolongée, que nous allons étudier ici.

Toutes les spores du charbon ne résistent pas également quand on les chauffe ; les unes meurent bien avant les autres, chacune d'elles a une résistance particulière qui tient à son âge, aux conditions dans lesquelles elle s'est formée et a été conservée. Dans une même culture de *bacillus anthracis*, tous les germes ne sont pas identiques ; selon qu'ils auront pris naissance au début ou à la fin de la culture, au libre contact de l'air ou dans la profondeur, ils présenteront des résistances différentes aux divers agents. On se rend compte de cette résistance inégale des spores à la chaleur en les portant à 90° par exemple, pendant 20 minutes, puis en les ensemençant par petites quantités, en fractionnant, dans une série de flacons de bouillon nutritif. Dans un certain nombre des flacons il ne se fera aucune culture ; dans d'autres le développement commencera par un flocon ou par quelques rares flocons isolés, montrant ainsi que dans la quantité de germes semés quelques-uns seuls sont restés féconds. Il faudrait un nombre particulier pour mesurer la résistance de chaque spore

à la chaleur; les chiffres que nous donnerons ici ne s'appliquent rigoureusement qu'au cas observé, ils n'indiquent point des mesures absolues, ils servent simplement à préciser la marche du phénomène que nous étudions.

Pour avoir des résultats qui puissent être comparés, il faut se servir, dans toutes les expériences, des germes d'une même culture. Ceux que nous avons employés ont été obtenus en semant une trace du sang d'un lapin mort du charbon dans du bouillon de veau légèrement alcalin. La culture s'est faite à la température de 35° pendant quinze jours; au bout de ce temps les filaments avaient presque disparu, ils étaient remplacés par une quantité de beaux germes très virulents et résistant pendant quinze minutes à une température de 95°.

Il ne suffit pas, pour étudier l'action de la chaleur sur les spores de la bactéridie, de les soumettre, en suspension dans un liquide, à une température donnée pendant des temps variables. Dans de semblables conditions, à l'action de la chaleur s'ajoute celle de l'air. L'air agit non seulement sur les microbes, mais aussi sur leurs germes ; M. Pasteur a montré que le microbe du choléra des poules perd sa virulence et sa vitalité quand on le laisse exposé à l'air, tandis qu'il donne des cultures virulentes, même après plusieurs années, s'il a été conservé rigoureusement à l'abri de l'oxygène. C'est à l'action combinée de l'air et de la chaleur sur les filaments du *bacillus anthracis* dépourvu de spores que MM. Pasteur, Chamberland et Roux ont attribué l'atténuation du bacille du charbon cultivé à une température de 42°-43°. M. Duclaux a eu l'occasion d'examiner des germes d'organismes microscopiques conservés depuis plus de vingt ans ; il a trouvé que ceux qui étaient restés à l'abri de l'air étaient encore vivants et prêts à germer après ce long assoupissement. Si l'action de l'air s'exerce ainsi à la température ordinaire, on conçoit qu'elle doit être exaltée à une température élevée comme celle de 70°, à laquelle ont été faites nos expériences.

Le dispositif suivant permet d'éviter l'influence de l'air. La culture, très riche en spores, est aspirée dans de petits tubes effilés semblables à celui dessiné en A (Fig. 1), de façon que le liquide s'élève jusqu'en *a* dans la partie étranglée. L'extrémité inférieure du tube est fermée à la flamme et la partie du tube au-dessus de *a* est enlevée par un trait de chalumeau. On a ainsi un

tube fermé de très petit volume (B), complètement rempli de liquide. Les tubes ainsi préparés sont mis pendant 24 heures à l'étuve, les rares filaments qui restent dans la culture s'emparent de l'oxygène en dissolution dans le liquide, qui en est alors absolument privé.

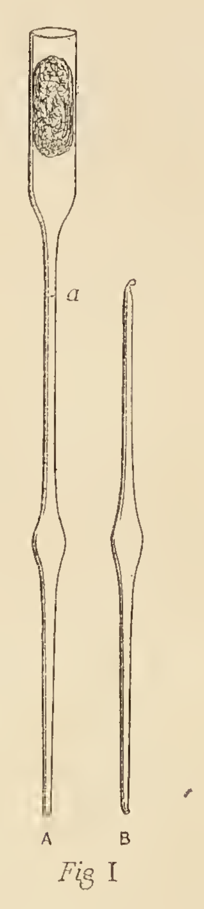


Fig I

Pour comparer l'action de l'air et de la chaleur à celle de la chaleur seule, on introduit dans un tube à essai, étiré comme le montre la figure 2 (C), au moyen d'une pipette flambée, une gouttelette de la même semence riche en spores, puis on ferme le tube à la lampe en *b*. On a donc ainsi, dans un espace clos (D), une petite quantité de germes en présence d'un volume très notable d'air (20^{cc} environ). Ces tubes sont lestés avec un lingot de plomb et immergés, en même temps que les tubes fermés, dans un bain d'eau bien réglé à 70° [1]. Toutes les deux heures, un

1. La régulation du bain d'eau se fait au 1/2 degré, au moyen d'un régulateur à vapeur d'éther.

tube fermé et un tube à air sont retirés; le premier est ensemencé dans un bouillon nutritif; dans le second on introduit du bouillon, après avoir coupé l'extrémité effilée, de façon que le tube à air serve lui-même de vase de culture; puis on suit le développement à l'étuve à 35°. Dans ces conditions, des

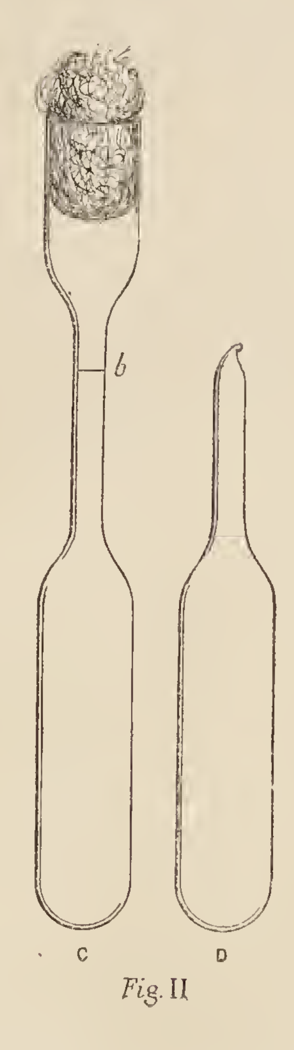


Fig. II

spores aussi semblables que possible et *en suspension dans le liquide où elles se sont formées*, sont soumises d'une part à l'action de la chaleur seule, de l'autre à l'action simultanée de la chaleur et de l'air. On aurait pu ajouter la semence à un peu de bouillon contenu dans le tube à air, et porter celui-ci à l'étuve au sortir du bain d'eau : nous ne l'avons pas fait pour ne pas compliquer l'expérience de l'influence de l'air et de la chaleur sur le milieu de culture.

Le premier effet de la chaleur sur les spores du charbon est de retarder leur germination, et le retard est d'autant plus considérable que le temps de chauffe a été plus long. L'aspect des cultures fournies par les spores chauffées n'est pas très modifié, les filaments sont abondants et donnent facilement des germes ; toutefois, il y a des bactéridies qui, après un temps de chauffe assez prolongé, donnent au début de la culture des filaments courts qui forment comme des ondes soyeuses quand on agite le liquide.

Les spores qui n'ont été chauffées que pendant quelques heures germent rapidement, qu'elles aient été chauffées sans air ou en présence de l'air. Après un chauffage plus prolongé, les spores chauffées à l'air germent plus lentement, et enfin elles meurent alors que celles qui sont restées le même temps à la chaleur, mais à l'abri de l'air, végètent avec facilité.

Dans une expérience, les germes chauffés pendant 165 heures, à l'abri de l'air, donnaient une culture abondante en moins de 24 heures, tandis que les mêmes spores restaient stériles après 66 heures de chauffage à l'air à 70°. Beaucoup des tubes à air retirés du bain après 40 heures ne se peuplaient pas ; ainsi, ceux de 40, 42, 47, 50 heures étaient stériles, ceux de 44, de 48 et même de 66 heures étaient féconds, mais le développement s'est fait par flocons isolés, après un long retard. Ces irrégularités, qui ont commencé après la 26e heure de chauffe, témoignent de la résistance variable des spores. La vitalité des germes chauffés sans air était au contraire si bien conservée qu'ils ont peuplé tous les tubes semés, même après plus de 165 heures d'exposition à 70°.

Dans un essai fait sur des spores d'une autre origine, la vitalité avait disparu dans les germes chauffés à l'air pendant 18 heures, elle était conservée dans les tubes sans air même après plus de 100 heures. D'autres spores étaient encore fécondes après 64 et 78 heures de chauffe à 70° en présence de l'air. C'est la plus longue résistance que nous ayons observée.

Opérons maintenant sur les spores d'un virus charbonneux atténué, sur celles du 2e vaccin préparé par la méthode de MM. Pasteur, Chamberland et Roux, comme nous l'avons fait sur les spores virulentes. Nous voyons que ces germes du 2e vaccin, qui résistent cependant pendant dix minutes à 90°, sont plus rapide-

ment impressionnés par la chaleur que ceux de la bactéridie virulente.

Ils germent beaucoup plus lentement que les spores virulentes chauffées pendant le même temps à 70°. Ils périssent à l'abri de l'air dès la 68e heure; à l'air, ils ne végètent plus après la 37e heure de chauffage.

Les spores chauffées dans une atmosphère d'oxygène subissent les mêmes modifications que celles qu'elles éprouvent à l'air. L'action est un peu plus rapide, elles ne germent plus en général après 60 heures de chauffage dans l'oxygène.

Les filaments qui naissent de ces spores chauffées à l'air ou sans air, donnent rapidement des germes dans les cultures, qui ont d'ailleurs une belle apparence.

Ces expériences mettent en évidence la grande résistance à la chaleur des germes du charbon, et montrent que l'action modificatrice est surtout due à l'oxygène de l'air. Cette influence de l'oxygène est ici exagérée par la température élevée, mais elle s'exerce aussi à la température ordinaire, où elle est encore efficace pour détruire les germes, surtout lorsqu'elle est aidée par l'action de la lumière.

Cette longue exposition des spores du charbon à la chaleur, qui finit par amener leur mort, ne modifie-t-elle pas leur virulence ?

Il faut aussi, dans l'étude de cette seconde question, éprouver séparément les spores chauffées à l'air et celles qui sont chauffées à l'abri de l'air.

Portons des spores de charbon virulent à la température de 70° à l'abri de l'air, et inoculons-les ensuite directement sous la peau de cobayes et de lapins. Si le temps de chauffe a été suffisamment prolongé, les animaux ne succomberont pas, l'innocuité des spores sera d'autant plus marquée que le chauffage aura duré davantage. En l'absence de l'air, il faut qu'il soit très prolongé, presque jusqu'à la limite de la résistance des spores, pour que la chaleur paraisse avoir atténué la virulence. Est-ce là un véritable virus atténué ? Pour le savoir il suffit d'inoculer la culture de ces spores qui paraissent devenues inoffensives. Si elles ont subi une atténuation véritable, elles donneront des filaments non virulents. Il n'en est rien, leur culture est virulente. Les bactéridies nées de spores chauffées à 70° pendant 165 heures tuaient les cobayes et les lapins.

Peut-on dire qu'elles avaient acquis par la culture une virulence que n'avaient plus les spores d'où elles sont sorties? Nous ne le croyons pas. Les germes atteints par la chaleur ne végètent pas ou ne végètent que lentement sous la peau des animaux, ils sont digérés sur place ; ils ne se comportent pas comme un virus atténué, puisque les animaux qui les ont reçus meurent le plus souvent quand on les inocule avec du charbon virulent. Ceux, très rares, qui résistent, ont sans doute subi l'influence d'une culture lente qui n'a pas envahi l'organisme. Il nous semble que ce qui se passe avec les spores chauffées est analogue à ce qui se passe avec le sang charbonneux chauffé à 55° dans le procédé d'atténuation de M. Toussaint. Les bactéridies chauffées à 55° ne sont pas tuées, mais leur vitalité est si atteinte qu'elles ne tuent plus les animaux auxquels on les inocule, et leur confèrent parfois l'immunité.

Le nom de « virus atténué » devrait, pour éviter toute confusion, être réservé aux virus qui se cultivent en conservant dans les générations successives leurs propriétés atténuées. Il ne suffit donc pas d'inoculer directement le virus, qui vient de subir l'action de tel ou tel agent, pour dire qu'il a été atténué, il faut inoculer sa culture. La chaleur seule ne paraît pas, dans les conditions que nous avons indiquées, imprimer aux spores du charbon une modification durable [1].

Si, à l'action de la chaleur se joint celle de l'air, les spores sont, comme nous l'avons vu, beaucoup plus rapidement modifiées. Ces germes, chauffés à l'air, inoculés aux animaux, se montrent inactifs après quelques heures de chauffage (24^h à 36°). Leur culture est au contraire virulente.

Cependant, quand on inocule les filaments qui naissent des spores qui ont subi le plus longtemps l'action de l'air et de la chaleur, on en trouve dont la virulence est diminuée. Ainsi, une culture de spores chauffées 64 heures à 70° en présence de l'air n'a tué les lapins qu'après un temps très long, mais a fait mourir les cobayes ; il y avait dans ce cas une atténuation qui s'est maintenue dans les cultures successives. Une culture des mêmes germes virulents chauffés pendant 78 heures a tué les cobayes et les lapins, mais avec un retard considérable. Ces irrégularités tien-

1. Voir Chauveau, *Comptes rendus* 1883. Notes sur l'atténuation du charbon.

nent évidemment aux résistances individuelles très différentes des spores. Il suffit qu'une seule reste virulente pour masquer les propriétés atténuées de celles avec lesquelles elle est mêlée.

On voit donc que le chauffage à 70° en présence de l'air ne constitue pas un procédé d'atténuation comparable à celui que donne la culture du charbon à 42-43°, ou encore l'action des antiseptiques. Dans ces procédés, la condition de l'atténuation est l'absence des spores et l'action prolongée de la chaleur et de l'air sur les filaments de la bactéridie encore en croissance [1]. Les modifications du *bacillus anthracis* sont alors graduées et durables. En opérant sur les spores à une température moins élevée et pendant un temps beaucoup plus long, peut-être obtiendrait-on une diminution plus accusée de la virulence.

De tout ce qui précède il résulte : qu'à la température de 70° la spore charbonneuse ne périt qu'après un temps très long si elle est maintenue à l'abri de l'air ; que ce long chauffage ne modifie pas d'une manière bien sensible ses propriétés virulentes pour le lapin et le cobaye, puisque la culture des spores chauffées tue ces animaux.

Dans les mêmes conditions de température, ces mêmes germes du charbon meurent beaucoup plus vite quand ils sont au contact de l'air, et avant de périr ils paraissent diminuer un peu de virulence.

Comment l'oxygène amène-t-il la mort de la spore ? Sans doute en se combinant aux substances qui la forment. S'il est vrai, ainsi qu'on l'a avancé[2], que la spore est constituée par une gouttelette de graisse ou d'huile (ce qui la rend très réfringente), enfermée dans une mince enveloppe de protoplasma, on comprendrait aisément l'action que l'oxygène exerce sur elle. On sait, en effet, combien les corps gras sont oxydables ; dans un récent mémoire, M. Duclaux[3] a montré que c'est par oxydation que la matière grasse est attaquée et ramenée à des formes simples ou changée en matériaux utilisables pour les microbes.

1. Voir *Comptes rendus* 1883, les notes de M. Chauveau sur le mécanisme de l'atténuation du charbon.

2. Cette opinion a été émise par M. Koch.

3. Duclaux, *Annales de l'Institut Pasteur*, n° de juillet 1887.

REVUES ET ANALYSES

Oreste et Armanni. — Études et recherches sur le barbone des buffles, *Atti. d. r. instituto d'incorragiamento*, vol. VI, nº I.

On désigne en Italie, sous le nom intraduisible en français de *barbone* des buffles, une maladie épizootique qui à première vue rappelle le charbon par sa marche, la rapidité et quelquefois la soudaineté de son évolution, et aussi par sa puissance destructive, car c'est par centaines qu'elle abat quelquefois les buffles des *latifundia* qui existent encore en Italie. Ces ressemblances ne se bornent par là. On les retrouve dans le tableau symptomatique des deux maladies, dans leurs lésions macroscopiques et jusque dans certains détails de leurs localisations anatomiques.

A la vérité, dans le *barbone,* le sang n'est pas noir et poisseux comme dans le charbon, mais on y retrouve les infiltrations gélatineuses du tissu cellulaire sous-cutané ou intermusculaire, les ecchymoses noirâtres de la muqueuse du canal digestif, la turgescence du système veineux, la congestion de la plupart des organes, et bien d'autres détails communs qu'il serait trop long d'énumérer.

Il n'y a, d'ailleurs, aucun intérêt à insister sur ces symptômes et ces lésions. Elles se rencontrent, avec de légères différences, dans d'autres maladies infectieuses et septiques, et il y aurait, par parenthèse, un grand intérêt à rechercher à quels traits communs de la biologie des divers microbes on peut les rattacher. En dehors des caractères qui spécialisent ou individualisent les divers microbes pathogènes, il y a, dans leurs besoins ou leurs produits de nutrition, dans les diastases formées, dans les sécrétions, des ressemblances qui se traduisent certainement par des ressemblances dans le mode d'action sur l'animal malade, dans les symptômes et les désordres de la maladie, dans le mécanisme de la mort; c'est cette relation encore confuse qu'il serait important de débrouiller.

Pour le moment nous n'avons que le droit de reléguer au second rang, car ils sont devenus secondaires, tous ces caractères nosologiques, autrefois si importants, lorsque nous pouvons, comme pour le *barbone,* dire : la maladie est due au développement dans le corps de l'animal malade d'un parasite spécial qu'on retrouve dans le sang et dans tous les tissus, qu'on peut cultiver en dehors de l'organisme, et dont l'inoculation, après culture, reproduit la maladie avec son cortège de symptômes et sa terminaison fatale.

Dans le cas du *barbone*, ce sont des microbes qui ressemblent beaucoup à ceux du choléra des poules, et mieux encore à ceux de la septicémie des porcs décrite récemment par Schutz dans le 2e vol. des Travaux de l'office sanitaire impérial allemand. Dans le sang des buffles, ils sont en articles

presque ronds dans lesquels on distingue pourtant deux pôles plus colorés, séparés par un espace central presque blanc, mais souvent difficilement perceptible.

Dans le sang des lapins, des cobayes et des rats domestiques auxquels on inocule la maladie, les pôles colorés se séparent davantage et se distinguent mieux de l'espace central incolore. L'article s'allonge, prend une longueur de 1 μ environ, sa largeur est environ moitié moindre.

C'est alors qu'il semble être dans sa période de multiplication. Les deux extrémités colorées, devenues très distinctes par suite de l'allongement de l'espace intermédiaire, se séparent et apparaissent comme deux points noirs presque sphériques. Puis ces corpuscules s'allongent, et on voit reparaître l'espace central décoloré qui devient de plus en plus apparent. L'article reste toujours immobile.

Ce microbe se reproduit facilement dans le bouillon pur, gélatiné ou gélosé. Les formes allongées et à deux pôles distincts y sont rares et disparaissent avec le temps. Ce sont les formes rondes ou à peine ovales qui prédominent. Elles finissent par se transformer en une poussière presque amorphe, ne prenant que peu ou pas la couleur, qu'on pourrait croire morte, et qui est pourtant vivante, et même très virulente, car après 7 à 8 mois, elle tue encore les lapins et les cobayes.

MM. Oreste et Armanni ajoutent à ces détails qu'ils n'ont jamais pu découvrir l'état sporifère de ce microbe. On comprend, en effet, qu'à raison de la petitesse de l'article, de sa forme et de son mode de coloration, la spore,si elle existe, ne soit pas facile à caractériser morphologiquement. Mais il existe d'autres moyens auxquels MM. Oreste et Armanni auraient peut-être pu recourir. Telle est l'action de la chaleur. Si la résistance d'une culture vieille à cet agent s'était montrée très notablement supérieure à celle d'une culture jeune, on aurait peut-être pu trouver dans ce fait un argument pour appeler spores cette poussière amorphe observée dans les cultures anciennes, et trouver là l'explication de cette conservation de la virulence, et d'autres faits que nous allons rencontrer bientôt.

Un autre point de la biologie du microbe aurait aussi mérité une étude plus attentive, c'est le caractère aérobie ou anaérobie de la bactérie du *barbone*. MM. Oreste et Armanni inclinent visiblement à en faire un aérobie. Ainsi, dans les cultures sur plaques, où ce microbe forme des colonies sphériques, à bords nets, à contenu trouble et d'une couleur d'un blanc de perle, ne liquéfiant pas la gélatine, on voit surtout se développer celles qui sont les plus exposées au contact de l'air. Sous une plaque de mica il n'y a pas de développement. Sur les tubes de gélatine ensemencés par piqûre, le développement est surtout superficiel. Mais ces arguments ne suffisent pas à démontrer le caractère aérobie du microbe, parce que tous ces milieux ne permettent qu'un développement très lent, et paraissent en somme médiocres. Or, dans un mauvais terrain, le microbe est sensible à des influences qui ne le touchent pas lorsqu'il est en milieu favorable. Il peut fort bien, sur les milieux médiocres où on l'a ensemencé, ne pas supporter la plus légère privation d'oxygène, et cependant se montrer facultativement

anaérobie chez un animal qu'il envahit en 24 heures au point de le tuer e. d'apparaître à peu près dans tous ses organes.

Un des caractères de ce microbe les plus originaux et les mieux mis en évidence par MM. Oreste et Armanni, est d'être mortel pour un grand nombre d'espèces, et d'envahir à peu près tous les tissus de l'animal inoculé. Un jeune buffle est mort en 14 heures après l'injection (dans quelles conditions et en quelle quantité?) de sang d'un buffle mort du *barbone*. On a pu de même faire périr un porcelet, un poulain, une velle, des moutons inoculés sous la peau et chez lesquels la maladie a débuté par une œdème douloureux au point d'inoculation, des rats et des souris qui se montrent très sensibles à l'action du virus et meurent en 24 heures, et enfin des lapins qui ont une réceptivité encore plus grande, car inoculés avec des quantités minimes de matière virulente dans le tissu cellulaire sous-cutané, ils meurent le plus souvent au bout de 9 à 12 heures. Les cobayes sont aussi peu résistants, mais ne meurent guère qu'au bout de 24 heures.

Les poulets, les pigeons succombent 24 à 72 heures après l'inoculation; cependant, on trouve chez eux des faits d'immunité individuelle. Le verdier (*fringilla chloris*) est aussi très sensible. Le chien et la grenouille sont parmi les espèces étudiées les seules qui se soient montrées réfractaires.

Les réactions inflammatoires au point inoculé, si marquées chez les animaux chez lesquels la marche de l'infection est relativement lente, sont à peine sensibles chez le cobaye, et manquent totalement chez le lapin; c'est là un fait dont on est souvent témoin dans les maladies virulentes, et dont l'explication, lorsqu'elle sera connue, jettera un grand jour sur le mécanisme de l'infection.

Les détails de l'examen bactérioscopique des lapins morts du *barbone* font naître aussi une question intéressante. Un microbe qui pénètre et vit dans le sang doit se trouver à peu près dans tous les organes. On en trouve, en effet, en quantité plus ou moins grande, dans tous les vaisseaux sanguins, mais toujours en quantité plus grande là où il y avait hyperémie manifeste. Dans certains organes dont l'hyperémie est fréquente, la foie, la rate, les poumons, on trouve parfois dans les capillaires ou dans les veinules des masses de microbes assez volumineuses pour former de petits thrombus que n'accompagne aucune modification dans la structure des parois du vaisseau. Lequel des deux a précédé l'autre, l'hyperémie ou l'embolie capillaire?

A côté de ces résultats sur l'ubiquité de la bactérie, et de ce que nous avons appris sur sa virulence, il faut placer ce fait que les sécrétions de l'animal inoculé, sa salive, sa bile, son urine, son lait, sont souvent infectieuses. Toutes les expériences d'inoculation avec ces liquides ne réussissent pas, la virulence des sécrétions n'est pas plus constante dans le cas du *barbone* que pour d'autres maladies infectieuses, mais en ce qui regarde la virulence du sang du fœtus, une dissemblance s'accuse : « ce sang est très riche en germes, et quand on veut faire de belles préparations, c'est à cette source qu'il faut recourir ».

Outre l'urine, les fèces sont virulentes, et comme la bactérie se cultive facilement dans les solutions de matières organiques, le caractère contagieux

de la maladie se comprend sans peine. MM. Oreste et Armanni pensent que la contagion du *barbone* a lieu surtout par les voies digestives. Ils ont vu que es sucs digestifs ne diminuent pas la virulence de la bactérie, et qu'introduite avec les aliments et les boissons dans les cavités digestives d'un animal sain, elle reproduit inévitablement la maladie. La contagion par les voies respiratoires est très rare. Par la peau, elle n'est possible que s'il y a des excoriations ou des solutions de continuité.

Il est moins facile de tirer du mémoire, très complet et très étudié pourtant, des deux savants italiens, des notions précises au sujet du sommeil et du réveil des épidémies de *barbone*. Que devient, d'une saison à l'autre, le microbe contenu dans les tissus de l'animal mort, ou éparpillé avec son sang, ses déjections et son urine? Je relève à ce sujet des résultats qui sont sans doute tous exacts, les observateurs étant habiles et consciencieux, mais qui, sous la forme brève sous laquelle ils sont énoncés, n'en sont pas moins en apparence contradictoires. Ainsi de vieilles cultures dans la gélatine, la gélose, le bouillon conservent leur virulence pendant 8 et même 11 mois. Du sang virulent, desséché 3 jours dans une étuve à 39°, n'avait perdu au bout de ce temps aucune de ces propriétés infectieuses, tandis que déposé en couche mince sur une lame de verre, il avait perdu en 36 heures environ toute virulence. D'autres expériences semblent prouver que l'action de la lumière n'est pour rien dans ce résultat Reste donc l'action de l'air parmi celles dont on a le droit de soupçonner l'intervention; mais comment est-elle si active dans le cas du sang, si inactive dans les cultures en surface sur la gélatine nutritive?

On peut relever d'autres singularités dans l'étude de l'action de la chaleur. Du bouillon ensemencé avec une gouttelette de sang virulent s'est montré inerte après une heure de chauffage à 51° dans un tube à essai. Il a fallu le chauffer une heure à 58° pour l'amener au même état, lorsqu'on l'a chauffé dans un verre de montre, et on ne peut pas accuser ces résultats d'être dûs à des hasards d'inoculation ou à des différences de réceptivité dans les animaux inoculés, car ce sont deux termes d'une expérience en série dont tous les résultats sont parfaitement concordants. Ici le contact de l'air semble favoriser la conservation de la virulence. Tous ces faits laissent encore un peu obscure l'étiologie de la maladie épidémique.

Reste une dernière question. La maladie est-elle virulente dans le sens qu'on devrait réserver à ce mot, c'est-à-dire est-ce une maladie à vaccin, non sujette à récidive? Il semble que oui. Les buffles qui ont résisté à une première atteinte paraissent avoir acquis l'immunité. On est donc conduit à la recherche d'un vaccin, et MM. Oreste et Armanni n'y ont pas manqué. Ils ont essayé pour cela de l'action de la chaleur. Mais ils ont eu beau multiplier leurs tentatives, ils n'ont guère réussi qu'à enlever à la bactérie du *barbone* toute propriété pathogène sans la transformer en vaccin. C'est ici que nous retrouvons l'incertitude dont nous parlions en commençant, au sujet de la présence ou de l'absence de spores véritables. Les procédés par chauffage ne peuvent donner de résultats sérieux que si on opère, ou uniquement sur des spores, ou uniquement, et ceci vaut mieux, sur des bactéries non sporulées

Peut-être est-ce là la cause qui a rendu peu concluants les essais de MM. Oreste et Armanni.

En résumé pourtant, on le voit, ce travail est intéressant et bien fait. Les critiques que nous en avons faites n'en entament pas la valeur. Tout au plus pourrait-on les accuser de produire un effet de mirage, et, par la place qu'elles tiennent dans notre exposé, croire qu'elles sont dominantes dans l'impression produite par la lecture du mémoire. Mais c'est là le caractère inévitable de tout exposé un peu sérieux, au moins tel que nous l'entendons dans ces *Annales*. Il faut que la lecture d'un travail soulève dans l'esprit des problèmes nouveaux, si le travail est bon, et ces problèmes nouveaux ne peuvent guère naître que sur les limites du champ exploré, aux endroits où l'auteur n'est plus aussi sûr de ses déductions et de ses expériences. Ce sont ces points faibles que la critique doit s'attacher à dégager, non dans une pensée de dénigrement, mais dans une pensée de vérité et de progrès. Un des plus beaux côtés de la science, pour ceux qui l'aiment vraiment, est de toujours mettre dans ses préoccupations la découverte faite après celle qui est à faire.

Dx.

L. Manfredi. De l'excès des matières grasses dans l'alimentation des microbes pathogènes comme cause d'atténuation de leur virulence. *R. C. d. R. Accad. d. Lincei*, vol. III, fasc. 12, 1er sem. 1887.

Aux moyens d'atténuation que la science possède déjà, M. L. Manfredi se propose d'en ajouter un nouveau, et il y a même quelque chose d'original dans le courant d'idées par lequel il s'est laissé conduire. Le bacille de la tuberculose, s'est-il dit, s'atténue dans les nodules *caséeux*, le coccus du choléra des poules dans la nécrose *lardacée* qu'il détermine dans les muscles. Dans les deux cas, l'ingrédient principal est la matière *grasse*. Essayons ce que peut le beurre ou le gras de maïs pour l'atténuation.

La valeur du raisonnement est discutable, mais il a au moins le mérite d'avoir conduit à l'expérience que voici :

Dans une émulsion, faite avec de la gélatine ou de la gélose nutritives et un tiers de son volume de matière grasse, on sème du bacillus anthracis. Il se développe bien et liquéfie la gélatine. Au delà de 1/3 de matière grasse, la culture est plus lente, le bacille manifeste une tendance à former de longs fils avec de rares spores. Alors même que le développement est abondant, la gélatine ne se liquéfie pas. Pour 2/3 de matières grasses, le développement ne se fait plus. Simultanément, la virulence de ces cultures diminue jusqu'à disparaître, et cette atténuation « dépend de la matière grasse introduite dans l'alimentation, car elle augmente ou diminue avec la proportion de cette matière ».

Mais elle ne dépend pas uniquement de ce facteur, la température et le temps ont aussi une influence, de sorte que si on veut résumer en quelques mots les curieux résultats de M. Manfredi, on peut dire que la présence du corps gras permet d'obtenir, à une température plus basse, les phénomènes

d'atténuation obtenus à 42-43° par le procédé de MM. Pasteur, Roux et Chamberland. Dans les cultures de M. Manfredi, la virulence disparaît en 2 ou 3 jours à 37°, en 20 à 30 jours à 28-30°, en 25 à 45 jours à 19-20°, et sa décroissance suit la marche classique. Au 10e jour à 28-30°, elle tue tous les cobayes et la moitié des lapins inoculés; au 20e jour, elle ne tue plus les lapins ni les gros cobayes; au delà du 25e jour, elle ne tue plus que les souris; au 30e jour elle a perdu tout pouvoir pathogène.

Circonstance très intéressante aussi, ces bacilles atténués conservent leur degré de virulence lorsqu'on les ramène dans leurs milieux ordinaires. « Tout au plus y a-t-il, dans ces cultures de retour, un léger renfoncement de la virulence pour les cultures très peu atténuées, une légère diminution pour les cultures très atténuées ». Ces cultures de retour reprennent la propriété de liquéfier la gélatine, mais plus lentement que les cultures normales.

Voilà les faits, mais comment les interpréter? On l'a vu, M. Manfredi n'hésite pas à les attribuer à l'intervention de la matière grasse dans l'alimentation. Il me paraît peu probable que cette explication soit juste.

Je n'ai pas vu que le bacillus anthracis se comportât, vis-à-vis de la matière grasse du lait, autrement que les autres microbes qui ne l'attaquent pas directement, mais par voie latérale, et ne s'en nourrissent pas, au sens propre du mot. On comprend d'ailleurs difficilement, s'il s'agit d'un phénomène de nutrition, qu'il soit nécessaire d'employer d'aussi grandes quantités de matière grasse, la moitié, jusqu'à deux tiers du volume de la gélatine nutritive. Voici, au contraire, une interprétation qui s'accorde avec la présence de cet excès de corps gras. On sait, je l'ai montré, que le beurre et la matière grasse émulsionnée, enfermés dans un tube, consomment et emploient à des phénomènes d'oxydation intérieure tout l'oxygène qui leur arrive par l'extrémité ouverte. Faire une culture en présence de beaucoup de matière grasse, c'est donc faire une culture en présence d'une atmosphère intérieure pauvre en oxygène. De plus, cette matière grasse en s'oxydant se saponifie et devient acide, nouveau changement dans la constitution du milieu de culture, duquel peut résulter, comme du premier, un état de souffrance de la bactéridie, état se traduisant, comme il se fait d'ordinaire, et comme M. Manfredi le note à son tour, par des filaments qui s'allongent sans donner de spores. Or la diminution graduelle de virulence est la règle chez les bactéridies qu'on fait vivre sans leur permettre de fixer leurs propriétés dans la spore, et tel serait aussi le cas dans les expériences de M. Manfredi, expériences très intéressantes, comme toutes celles qui nous apprennent quelque chose sur la biologie des microbes, mais qui, examinées sous cette face, n'impliquent aucune dérogation aux notions acquises jusqu'ici.

En possession de ce moyen d'atténuation, M. Manfredi a naturellement songé à l'appliquer à la bactérie du *barbone*, dont il a été question ci-dessus, et il a réussi. C'est vers 19-20° que l'atténuation se fait le plus vite dans un milieu renfermant un tiers de son volume de matière grasse. Après 15 jours, la culture, très virulente à l'origine, ne donne plus aux cobayes adultes qu'un œdème local et une maladie bénigne. Elle tue encore les jeunes cobayes et les rats. Au 20e jour elle est inoffensive pour ces animaux, mais elle tue

encore tous les lapins, et alors commence une période « qu'on peut appeler période du *barbone* des lapins », car après 2 ou 3 mois l'inoculation est toujours aussi meurtrière pour cette espèce. Une autre différence avec le *bacillus anthracis* vient de ce que l'atténuation de la bactérie du *barbone* n'est pas héréditaire, et qu'une culture très atténuée redevient de suite très virulente, si on la ramène dans un bon milieu nutritif. Cette singularité, jointe à celles que nous avons notées à propos du travail de MM. Oreste et Armanni, tient peut-être au mélange, dans les cultures de la bactérie du *barbone*, de spores restées très virulentes, et ne pouvant pas se développer ou restant en retard quand on inocule à un animal, prenant au contraire l'avance quand on sème dans un liquide inerte.

Quoi qu'il en soit, M. Manfredi arrive à vacciner des cobayes contre le *barbone*, et une expérience publique faite à Rome montre que cette vaccination est efficace. Il reste à en étudier de plus près les conditions pour la faire servir à la vaccination des buffles. Entre les mains de M. Manfredi, comme entre celles de MM. Oreste et Armanni, l'étude de cette question est destinée à avancer rapidement. Dx.

BUCHNER, LONGARD et RIEDLIN. Sur la vitesse de développement des bactéries. *Centralbl. f. Bact. und Parasitenkunde*, 2e vol. n° I.

La question de la vitesse de développement des bactéries, déjà étudiée par des procédés bien divers, est abordée ici par une méthode nouvelle, l'emploi des cultures sur plaques. Le principe en est facile à saisir. Après avoir amené à un certain degré de dilution de la semence pure d'un microbe, on en fait une plaque de gélatine qu'on coule sur une lame de verre, et sur laquelle il se forme autant de colonies qu'il y a de germes. On les compte. On étend ensuite dans un bouillon nutritif une certaine quantité de cette semence diluée renfermant un nombre connu de germes. On laisse le développement se faire à une bonne température. Puis au bout d'un certain temps, on opère sur cette culture comme sur la dilution qui a servi de semence. On compte le nombre de germes vivants. En admettant que chacun des germes originels en ait donné deux nouveaux, ceux-ci deux autres, et ainsi de suite, on a nécessairement, pour représenter l'accroissement numérique des microbes, une progression géométrique dont la raison est 2 et dont on connaît deux termes : le premier donné par la numération des germes de la semence, et le second par la numération des microbes de la culture. On peut donc savoir combien il y a de termes entre le premier et le dernier, c'est-à-dire combien de générations et de multiplications par deux se sont superposées pour conduire du premier nombre au second.

Pour arriver au minimum dans la durée de la multiplication, il faut évidemment, non seulement réunir les meilleures conditions de milieu, de température, mais encore interrompre l'expérience après un temps assez court pour que les microbes formés n'aient pas le temps de modifier la constitution du milieu nutritif. Ceci réduit beaucoup le nombre de générations intéressées

dans l'expérience, et pratiquement les auteurs du mémoire n'ont pas dépassé la quinzième.

Il y a encore une autre précaution à prendre. Il faut que les microbes sur lesquels on opère ne forment pas de chaînes, et se séparent les uns des autres sitôt la division binaire accomplie. Les auteurs se sont bornés dans ce travail à l'étude du vibrion du choléra, qui jouit de cette propriété et qui se recommande d'ailleurs à l'attention. Ils trouvent, pour l'intervalle d'une génération à l'autre, des chiffres qui varient de 19 à 40 minutes. On voit que ces nombres sont du même ordre et du même degré de grandeur que ceux qu'on a déterminés jusqu'ici. Quant aux différences qu'ils présentent entre eux, les auteurs les attribuent à des différences dans la vitalité individuelle des semences Mais il y a une circonstance qu'ils ne semblent pas avoir remarquée et qui paraît jouer un rôle. Dans les sept expériences qu'ils relatent, les temps qui séparent deux générations successives sont d'autant plus courts que le nombre des générations a été plus grand pendant la durée de l'expérience, absolument comme si la vitesse de multiplication, d'abord modérée, allait en augmentant ensuite au moins pendant quelques générations, car on sait qu'elle diminue et cesse bientôt. C'est là un fait en rapport avec d'autres faits observés à propos des levures, et s'il est exact, ce que montreraient facilement des expériences directes, il prouverait que le mot « vitesse de multiplication » n'a pas de sens absolu, même dans les conditions très favorables, mais étroites, dans lesquelles MM. Buchner, Longard et Riedlin se sont placés, dans l'espoir de lui en trouver un. Dx.

O. Bollinger. Sur les vers de terre comme agents de transport du virus charbonneux. *Arbeiten aus dem patholog. Institut zu Munchen.* Stuttgart. 1886.

M. Bollinger rappelle le rôle important que M. Pasteur[1] a attribué aux vers de terre dans l'étiologie du charbon ; ces vers transporteraient le virus du charbon de la profondeur à la surface des fosses où on a enfoui des animaux charbonneux. Cette opinion a surtout été combattue par M. Koch qui, d'après ses propres expériences, la regarde comme non fondée.

A cause de l'importance étiologique de la question, M. Bollinger a voulu se placer dans les conditions mêmes de la nature, en examinant des vers recueillis dans la terre de localités infectées des Alpes Bavaroises. Dans ses expériences, M. Koch s'était servi de vers qui avaient vécu dans une terre infectée artificiellement.

M. O. Schwarzmaier, vétérinaire à Tölz, a recueilli lui-même les vers dans la terre recouvrant plusieurs animaux morts du charbon, Voici comment les expériences ont été conduites.

Les vers sont d'abord soigneusement lavés et nettoyés, puis essuyés avec un mouchoir sec, ensuite on les broie avec de l'eau distillée et, avec le liquide

1. Pasteur, Chamberland et Roux. Comptes Rendus Acad. des sc. 12 juillet 1880.

ainsi préparé, on inocule des lapins et des cobayes, chaque animal recevant de cinq à dix grammes de liquide.

Sur quatre lapins et trois cobayes, qui avaient ainsi reçu le produit du broyage de trois vers de terre, un lapin mourut de septicémie, *un cobaye succomba au charbon,* les autres animaux restèrent en bonne santé.

Dans une autre expérience, faite de la même manière, mais portant sur des vers venant d'un autre endroit, aucun des sept animaux inoculés ne prit le charbon, un seul mourut de septicémie. Cinquante vers de la même provenance ont été ingérés par un mouton sans que celui-ci en ait souffert.

Ces premiers essais furent faits par M. Bollinger en 1881. En octobre 1884, il eut l'occasion de les reprendre avec des vers de terre recueillis par M. Schwarzmaier dans la terre d'une fosse où l'on avait enfoui des animaux morts du charbon; dans le courant de l'été plusieurs cas de charbon avaient été observés à cet endroit. Les vers préparés comme dans les expériences précédentes furent inoculés par 5, à 3 lapins et 2 cobayes; aucun des animaux ne prit le charbon ; 2 cobayes moururent de septicémie.

Sur 72 vers inoculés à 29 animaux, M. Bollinger a eu *une fois* le charbon typique ; il en conclut que l'opinion émise par M. Pasteur est fondée et que les vers de terre jouent un rôle dans la diffusion du virus charbonneux. M. Bollinger examine ensuite les objections faites par M. Koch; il estime qu'aucune ne peut prévaloir contre les expériences directes qu'il a entreprises.

Nous ferons remarquer que la principale objection qui a été faite par M. Koch, à savoir : que les vers ne sauraient remonter, du fond d'une fosse, des germes, qui ne peuvent s'y former parce que la température est trop basse, ne tient pas compte de toutes les conditions. Lorsqu'on enfouit un animal charbonneux, le liquide sanglant qui s'écoule par le nez et par l'intestin imprègne la terre de la fosse ; dans cette terre fraîchement remuée les bactéridies trouvent l'air qui manquait dans l'intérieur du cadavre, la chaleur dégagée par le corps en putréfaction permet la formation des germes et les vers de terre, qui vont chercher l'humus autour du cadavre, remontent les spores du charbon à la surface de la fosse. Assurément les vers ne choisissent pas de préférence les germes charbonneux dans la terre qui les contient, et il peut très bien arriver, comme dans l'expérience de M. Koch, que leur contenu intestinal soit moins riche en virus charbonneux que certaines parcelles de la terre où ils vivent ; tout leur rôle consiste à remonter à la surface, quand ils les rencontrent, des spores qui sans eux seraient restées inoffensives dans les profondeurs. Cet apport lent et incessant des germes du fond des fosses peut seul expliquer pourquoi on trouve pendant si longtemps le virus du charbon à la surface du sol où l'on a enfoui des animaux charbonneux, alors que tant d'autres causes tendent à le détruire ou à le disperser. Si l'étiologie du charbon n'est pas complètement éclaircie par le rôle des vers de terre, on doit cependant dans beaucoup de cas tenir un grand compte de l'action de ces êtres.

Roux

M. Prudden. Sur les bactéries de la glace, etc. *New-York medical Record*, 26 mars et 2 avril 1887.

Le but que s'est proposé M. Prudden, dans son intéressant travail, était de s'assurer de la mesure dans laquelle la congélation *naturelle* des eaux de rivière et d'étang, qui servent à alimenter les glacières de New-York, purifie ces eaux, et tue les microbes, pathogènes ou non, qu'elles contiennent normalement. La méthode est simple : elle consiste, pour l'analyse bactériologique d'un échantillon donné de glace, à faire fondre dans un vase stérilisé une proportion quelconque (un centimètre cube par exemple) de glace, après avoir soumis celle-ci à des lavages répétés qui fondent la couche superficielle, et entraînent les bactéries provenant de l'atmosphère, puis à ensemencer un milieu nutritif avec un peu de cette eau, et à compter au bout d'un temps donné le nombre des microbes vivants.

Ces recherches ont été précédées de quelques expériences de laboratoire sur l'influence qu'exerce la congélation sur différentes espèces de bactéries, et surtout la durée de celle-ci. M. Prudden a vu de cette façon que la résistance varie beaucoup chez les microbes. Le *bacillus prodigiosus*, au nombre de 6,300 par centimètre cube d'eau avant la congélation, disparaît entièrement après 5 jours de congélation. Le *proteus vulgaris*, de même. Le *staphyloccus pyogenes aureus* (nombre incalculable avant l'expérience) résiste mieux : on en trouve 50,000 par centimètre cube après 66 jours de congélation. Le bacille de la fièvre typhoïde résiste bien : en quantité innombrable avant l'expérience, il se trouve encore au nombre de 7,000 par centimètre cube après 103 jours de congélation. Dans une autre expérience, le même microbe ne tombe en 8 jours de congélation que de 378,000 à 76,000 par centimètre cube.

Subsidiairement, M. Prudden a abordé l'influence des congélations et décongélations alternatives. Ici les résultats sont très intéressants, et montrent nettement que les congélations successives sont beaucoup plus rapidement mortelles qu'une congélation unique, continue. Ainsi, pour le bacille de la fièvre typhoïde, le chiffre initial étant de 40,000 par centimètre cube, ce chiffre tombe à 90 après 3 congélations en 24 heures, à 0 après 8 congélations en 3 jours, tandis qu'après 5 jours de congélation continue il reste encore à 2,500. Les résultats sont les mêmes, sauf les chiffres, pour les autres expériences : toujours les congélations successives sont plus rapidement mortelles que la congélation unique, si prolongée soit-elle.

M. Prudden étudie ensuite l'influence de la congélation artificielle sur les eaux de fleuve et d'étang : nous laisserons ce point de côté, puisque les résultats sont identiques à ceux que l'on obtient dans l'étude des effets de la congélation naturelle, qu'il nous reste à exposer. Les chiffres relatifs à la proportion des microbes existant dans la glace naturelle n'ont qu'un intérêt médiocre et purement local. Notons cependant qu'ils varient de 55,000 à 1 (!) par cent. cube, selon les provenances, la nature de la glace, etc. La glace de l'Hudson (qui reçoit des égouts de différentes villes) est beaucoup moins pure

que celle des étangs ou lacs, et ceci doit être vrai de tout fleuve comparé aux lacs.

Un point intéressant, c'est l'énorme quantité de microbes contenus dans la glace bulleuse et le névé, même quand cette glace ou ce névé font partie d'un bloc de glace transparente relativement peu riche en microbes. M. Prudden pense que cette différence est due à ce que le névé attire les microbes, qui s'insinuent dans les interstices pour chercher l'oxygène. En outre l'atmosphère doit lui en abandonner beaucoup qui cheminent dans les intervalles des glaçons.

La conclusion pratique du travail de M. Prudden est que la congélation naturelle, même prolongée, ne tue que rarement tous les microbes de l'eau ; elle en diminue le nombre, mais c'est tout, et cela ne les empêche pas de proliférer dès que le dégel le leur permet. En conséquence, au point de vue hygiénique, l'emploi de la glace articielle faite avec l'eau distillée devrait être substitué à celui de la glace naturelle, au moins de celle qui est recueillie dans les rivières et étangs avoisinant les villes. Ce travail nous a paru consciencieux et bien fait.

H. DE VARIGNY.

A. SPINA. Études bactériologiques avec des milieux nutritifs colorés. *Centralbl. f. Bact. u. Paras.*, t. II, p. 71.

Dans divers milieux nutritifs, l'auteur ajoute quelques gouttes d'une solution cencentrée de sulfindigotate de soude, ou de bleu de méthylène, et constate que ces milieux, qui restent intacts avec le temps quand ils sont stériles, se décolorent quand on les ensemence et qu'on y laisse vivre certains microbes. C'est que ceux-ci prennent l'oxygène à la matière colorante et la détruisent. Ces expériences ressemblent à celles que j'ai faites sur le lait, et dont M. Spina ne parle pas, sans doute parce qu'elles ne sont pas arrivées à sa connaissance.

L'intérêt de son travail n'est pas là. Il est tout entier dans un petit fait qu'il enregistre sans du reste s'y arrêter, c'est que la gélatine peptone, stérilisée et colorée par le bleu de méthylène, se décolore elle-même avec le temps, alors même qu'on n'y a rien ensemencé et qu'elle reste stérile. Cette facile oxydabilité des milieux à la gélatine, qui n'existe pas pour les milieux gélosés, n'est pas un phénomène absolument imprévu. Il est la caractéristique du rôle important que joue la gélatine en photographie, mais il n'est pas moins important d'avoir manifesté et d'avoir démontré, par une expérience directe, son intervention dans les cultures sur gélatine, si justement et si généralement usitées depuis M. Koch. Il est intéressant de savoir que ces milieux ont beau être exposés largement à l'air, ils n'en sont pas moins, dans une certaine mesure, dépendant du rapport de leur surface à leur volume, des milieux pauvres en oxygène.

On s'explique, avec cette remarque, beaucoup de bizarreries apparentes. Dans les cultures par piqûre d'un microbe aérobie, par exemple, on voit souvent le développement se faire uniquement à la surface, alors que, rien n'em-

pêchant en apparence la libre pénétration et le libre séjour de l'air dans les profondeurs, le développement semblerait devoir commencer sur toute la longueur de la piqûre. Les résultats de la culture sous une plaque de mica sont aussi sous l'influence du même mécanisme. Quelques-unes des conclusions du travail de M. Liborius, récemment analysé dans ces *Annales*, relèvent de cette interprétation nouvelle, qui explique par contre quelques-unes de ses observations les plus curieuses, celle-ci par exemple, qu'un microbe anaérobie, ensemencé par piqûre dans un tube à essai ouvert à l'air, peut commencer à se développer au bas de la piqûre. On comprend enfin que certains microbes, qui se développent bien sur de la gélose avec bouillon et peptones, vivent péniblement ou restent inertes, quand avec le même bouillon et la même peptone, on remplace la gélose par de la gélatine qui est beaucoup plus oxydable. On pourrait multiplier les exemples. Il nous suffit d'avoir montré qu'il y a là un fait, non pas inconnu, mais méconnu jusqu'ici, et auquel il faut désormais prêter attention.

Dx.

G. Bordóni-Uffreduzzi. Sur un nouveau microphyte pathogène pour l'homme et les animaux. *Centralbl. f. Bact. u. Parasit.*, t. II, p. 33.

Dans une autopsie qui, au point de vue anatomique, ressemblait tout à fait à un cas de charbon par inhalation, mais que M. le Prof. Foa avait pourtant jugé différent du charbon ordinaire, M. Bordoni-Uffreduzzi a trouvé un microbe pathogène, analogue mais non identique au *bacillus anthracis*, et qui, après culture, est mortel pour le chien, le lapin, le cobaye et la souris blanche. Si le Mémoire annoncé par ces deux savants confirme cette communication préliminaire, ce sera un nouvel et bon exemple de cette proposition, qu'une maladie est bien mieux caractérisée par son microbe que par ses caractères cliniques ou anatomiques. Nous ne ferons à M. Bordoni-Uffreduzzi qu'une petite chicane. Pourquoi range-t-il son nouveau microbe dans l'espèce *proteus*, encore si mal définie? Pourquoi l'appelle-t-il, de prime saut, *proteus hominis*? Si on se met à appeler *Proteus* tout microbe qui peut se présenter « sous forme de fils segmentés ou non segmentés, de bâtonnets non encapsulés et de granules ronds », le gâchis dans lequel se trouve aujourd'hui la classification des microbes ne sera rien auprès de celui qui se prépare.

Dx.

G. Hauser. Sur la sarcine des poumons. *Munch. med. Wochenschr*, 1887, p. 545.

L'auteur a cultivé et étudié une sarcine, trouvée à plusieurs reprises par le Dr Fischer dans des cas de *pneumomycosis sarcinica*. Elle forme à la surface de la gélatine nutritive des colonies peu saillantes, d'un gris de perle, qui s'étendent à la surface, sans jamais liquéfier la gélatine. Dans la culture par piqûre, il n'y a presque pas de développement dans la profondeur. Elle

se présente sous la forme de cellules rondes, tantôt par groupes de deux, tantôt par tétrades, tantôt par cubes de 8 cellules. Elle semble n'avoir pas de propriétés pathogènes. MM. Leube et Graser ont montré qu'elle dédouble énergiquement l'urée en carbonate d'ammoniaque.

On voit qu'on pourrait à la fois l'appeler *diplococcus, sarcina,* ou *merismopœdia :* c'est un nouvel exemple du rôle excessif qu'on a fait jouer jusqu'ici à la morphologie dans les classifications. Je suis allé, à ce propos, plus loin que M. Hauser, en décrivant dans mon Mémoire sur la vitalité des germes, une espèce qui, suivant les modes de culture, peut prendre et garder, dans ses générations successives, l'une de ces trois formes à la presque exclusion des autres. Mais ce que je n'ai pas vu, et ce qui forme dans le Mémoire de M. Hauser le fait le plus nouveau, et probablement le plus riche d'avenir, c'est la découverte chez ce coccus d'une formation de spores endogènes qu'il décrit ainsi :

« Il se développe dans les cellules isolées, constituant la sarcine, de petits corpuscules ronds, extraordinairement brillants, évidemment entourés d'une membrane, qui deviennent finalement libres, sans doute par une gélatinisation de la membrane originaire de la cellule, et présentent alors toutes les propriétés caractéristiques de la spore. En chauffant la préparation dans une solution aqueuse de fuchsine, décolorant dans l'acide sulfurique à 25 $^0/_0$, et recolorant ensuite avec le bleu de méthylène, on réussit très bien à colorer les spores en rouge intense, et les cellules végétatives en bleu. Ces spores montrent aussi un degré extraordinaire de résistance à la chaleur. De la matière qui en renferme peut, après dessiccation, être chauffée à 110° sans devenir impropre à germer, et j'ai vu des cultures faites avec ces matériaux chauffés réussir encore trois ans après le chauffage. »

C'est la première fois, je crois, qu'on appuie de telles preuves le fait de la formation des spores dans le monde des coccus.

Dx.

VON CHRISTMAS-DIRCKINCK-HOLMFELD. Immunité et Phagocytose. *Fortschr. f. Med.*, 1887, nº 13, p. 401.

Les lecteurs de ces *Annales* sont amiliarisés avec la doctrine de M. Metschnikoff; on sait qu'il désigne sous le nom de « phagocytose » la propriété qu'ont certaines cellules de l'économie, les leucocytes en particulier, de dévorer et de détruire divers microbes; l'immunité consisterait précisément dans cette propriété bactériophage, naturelle ou « acquise par l'habitude », des cellules blanches.

L'auteur, à la suite de recherches faites dans le laboratoire du professeur Salomonsen, à Copenhague, a été conduit à « rejeter cette théorie, du moins avec la portée que lui attribue Metschnikoff. Il est probable que les phagocytes jouent un certain rôle dans la destruction des germes dans l'économie douée d'immunité; mais ce rôle est tout à fait effacé à côté d'autres facteurs que Metschnikoff a méconnus ».

Les faits invoqués par le savant russe ont surtout été recueillis sur des animaux inférieurs, condition fâcheuse pour la théorie à laquelle il attribue une portée générale. M. Christmas-Dirckinck s'est adressé à des animaux mammifères (lapins, souris, rats blancs) et comme objet d'étude il a choisi le charbon, à cause de la facilité et de la précision avec laquelle se manie le microbe de cette maladie. Il se servait d'une culture ancienne et un peu affaiblie, qui tuait cependant régulièrement les souris et les lapins en 3 jours, les rats blancs à demi adultes en 5 jours; pour tuer ceux-ci, ils employait une culture tout à fait fraîche provenant d'une vache morte du charbon.

Les animaux étaient inoculés sous la peau, en insinuant dans une pochette pratiquée aseptiquement à la lancette dans le tissu cellulaire sous-cutané une petite quantité de culture (toute en spores) à l'aide d'un fil de platine.

Le but que s'est proposé l'auteur a été d'étudier avec soin les différences dans les lésions locales provoquées par l'insertion du virus charbonneux chez les animaux à réceptivité variable, ainsi que les modifications éprouvées, *in situ*, par les bacilles inoculés.

Chez les animaux à grande réceptivité (souris, lapins), l'inoculation du charbon virulent produit au bout de 14 heures l'œdème caractéristique; il est formé par un liquide clair, séreux, *presque totalement privé de globules de pus*. Ceux-ci font également défaut dans l'œdème local le lendemain, et jusqu'au moment de la mort.

Les choses se passent différemment pour le rat. Au point d'inoculation en trouve constamment du pus; celui-ci est d'autant plus abondant que l'animal est plus réfractaire (plus âgé) et que les bacilles inoculés sont moins virulents. En inoculant au lapin lui-même du virus convenablement atténué par la méthode de Pasteur, on voit se former, au point d'insertion, une goutte de pus épais.

En résumé, « l'inoculation du charbon virulent provoque chez les animaux à forte réceptivité (souris, lapins) une réaction faible ou nulle au point d'insertion. Jamais il n'y a de suppuration... Chez les animaux réfractaires, l'inoculation a un effet local phlogogène manifeste, qui est en raison inverse de la réceptivité de l'animal ».

Que deviennent dans ces diverses éventualités les bacilles placés sous la peau et comment se comportent-ils à l'égard des globules blancs. Tel est le problème étudié par l'auteur et pour lequel il arrive à une solution différente de celle proposée par M. Metschnikoff.

Pour ce qui est des animaux réfractaires, « il est aisé de s'assurer que la phagocytose ne joue pas, il s'en faut de beaucoup, le rôle considérable que lui attribue Metschnikoff. Chez les rats, les globules de pus ne contiennent que peu de bacilles; la plupart de ceux-ci sont libres, dans le liquide intercellulaire. Ces faits sont directement contraires à ceux observés par Metschnikoff sur les animaux à sang froid ».

Et cependant, quoiqu'elles n'aient été ni dégluties, ni digérées par les leucocytes, les bactéries inoculées à un animal réfractaire sont rapidement détruites. Si chez un rat adulte on examine le produit sécrété au point de l'inoculation, 24 heures après que celle-ci a été faite, on constate que les filaments (sans

spores) commencent à se fragmenter et à s'entourer d'une sorte de capsule réfringente ; toutefois, si on les sème dans de la gélatine, on obtient encore une culture féconde et capable de tuer une souris en un ou deux jours.

Si l'on examine le pus du rat vingt-quatre heures plus tard, les filaments bacillaires ont perdu presque complètement leur réfringence ; ils se réduisent en granulations ou en segments très courts, irréguliers. A ce moment déjà, les tentatives de culture échouent presque constamment ; les souris inoculées avec le pus en question survivent en général. Dans le pus du rat datant de trois jours, toute virulence est éteinte, les bacilles sont morts. « Ainsi, chez les animaux réfractaires, les bactéridies meurent dans le pus qui se forme au point d'inoculation, sans avoir été préalablement incorporées par les leucocytes. La phagocytose ne joue là qu'un rôle secondaire ou nul. »

Cette conclusion comporte une objection : les bacilles qui nagent librement et en si grand nombre dans le pus auraient pu avoir été déglutis et tués par les leucocytes, puis être remis en liberté. L'auteur croit pouvoir répondre à cette objection par l'expérience suivante : 24 heures après l'inoculation, on prélève le pus qui commence à se former à l'aide d'un tube capillaire ; à ce moment, comme il vient d'être dit, le pus renferme des filaments encore parfaitement vivants et virulents. Le tube est scellé aux deux bouts et mis à l'étuve à 37°. Des expériences de contrôle montrent que des bactéridies placées dans ces mêmes tubes capillaires, dans du liquide nutritif ordinaire, se conservent indéfiniment. Elles ne tardent pas, au contraire, à périr (au bout de 1 ou 3 jours) dans le pus ainsi recueilli. Les globules de pus ne sauraient ici intervenir d'une façon active (car on sait qu'ils meurent très vite quand ils ont quitté l'organisme animal). Le pus exerce donc une action destructive sur les bacilles, mais sans que la phagocytose y intervienne : il s'agit là d'un processus chimique dont la nature nous est encore inconnue.

Straus.

Raudnitz. Sur la présence de la présure dans l'estomac des nourrissons. *Prag. med. Wochenschr.*, 1887, n° 24.

L'estomac des jeunes mammifères sécrète physiologiquement de la présure, cela n'est pas douteux ; quand l'animal avance en âge et change son alimentation, cette présure devient plus rare ou disparaît. Disparaît-elle complètement ? c'est ce qu'on ne sait pas bien encore. Boas (*Centralbl. f. med. Wissensch.*, 1887, n° 23) et antérieurement Schumburg (*Virchow's, Archiv* XCVII, 1884) ont bien signalé de la présure dans l'estomac de l'homme, mais sans prouver d'une façon suffisante qu'elle provient des glandes stomacales, et non des microbes qui, je l'ai prouvé, peuvent en fabriquer aussi. Quelques-unes des espèces confondues sous le nom de *bacillus subtilis* en produisent même beaucoup, qui peut imprégner le tissu spongieux de la muqueuse et paraître en provenir, tandis qu'elle viendrait de l'extérieur. L'alimentation de l'homme étant du reste toujours en partie lactée, il vaudrait mieux s'adresser au mouton ou au bœuf pour savoir si la présure persiste à l'âge adulte avec une alimentation purement végétale.

La question est intéressante à résoudre, pour savoir si on retrouverait

chez les êtres supérieurs cette loi que j'ai démontrée pour les microbes: la sécrétion des diastases est une fonction physiologique dépendant du mode d'alimentation. Les recherches de M. Raudnitz n'ont pas été inspirées par cette thèse, mais lui apportent un document fort curieux. En pratiquant sur des nourrissons le lavage de l'estomac, chose, paraît-il, très facile, il retire, après un séjour dont il n'indique pas la durée, un liquide qu'il filtre, neutralise avec la soude et met en contact avec du lait à la température de coagulation. On ne voit pas bien, dans la communication préliminaire que j'ai sous les yeux, comment il évite la principale cause d'erreur de ces expériences, l'influence actuelle ou antérieure des microbes, mais comme ses résultats sont *différentiels*, ils ne relèvent sans doute que faiblement cette cause d'erreur. Ces résultats sont les suivants: « Les eaux de lavage provenant d'enfants de 1 à 7 jours, nourris au sein ou avec du lait de vache, ne contiennent que très peu ou pas de présure, tandis qu'il y en a eu, d'une façon non douteuse, chez deux enfants de 6 mois nourris de lait de vache. »

Dx.

INSTITUT PASTEUR

RENSEIGNEMENTS STATISTIQUES SUR LES PERSONNES TRAITÉES

DU 1er AU 31 JUILLET 1887.

Personnes traitées mortes de rage.

Declide (Pierre); 54 ans, aubergiste à La Rochefoucaud (Charente), mordu le 20 mai, au mollet droit, partie moyenne et externe; une morsure ayant saigné, faite à travers le pantalon qui a été troué. L'animal mordeur est un chat reconnu enragé par M. Rousseau Hilaire, vétérinaire à La Rochefoucauld. La morsure a été cautérisée au fer rouge 1/4 d'heure après.

Declide a été traité du 22 mai au 31 mai. Il a été pris de rage le 18 juillet et est mort le 20 juillet. Il a été soigné par le docteur Nadaud.

Gerde (Jeanne-Marie); 46 ans, domestique à Laloubère, près Tarbes. Mordue le 28 mars à la face dorsale du poignet droit par un chien inconnu qui a été abattu et reconnu enragé par MM. Voyer et Lapèze, vétérinaires à Tarbes. Trois morsures ayant saigné, cautérisées au fer rouge deux heures après. Traitée du 1er avril au 13 avril. Rage confirmée le 16 juillet, morte le 21 juillet. Soignée par le docteur Courrèges. Deux autres personnes mordues par le même chien ont été traitées et sont en bonne santé.

INSTITUT PASTEUR

STATISTIQUE[1] DU TRAITEMENT PRÉVENTIF DE LA RAGE. — JUILLET 1887

	A			B			C		
Morsures à la tête et à la figure — simples	»	**1**	**3**	»	**1**	**9**	»	»	»
— multiples	»	**2**		»	**8**		»	»	
Cautérisations efficaces	2	»	»	»	»	»	»	»	»
— *inefficaces*	»	»	»	6	»	»	»	»	»
Pas de cautérisation	1	»	»	3	»	»	»	»	»
Morsures aux mains — simples	»	**2**	**9**	»	**30**	**50**	»	**3**	**8**
— multiples	»	**7**		»	**20**		»	**5**	
Cautérisations efficaces	1	»	»	4	»	»	»	»	»
— *inefficaces*	3	»	»	30	»	»	4	»	»
Pas de cautérisation	5	»	»	16	»	»	4	»	»
Morsures aux membres et au tronc — simples	»	**2**	**5**	»	**29**	**38**	»	**6**	**13**
— multiples	»	**3**		»	**9**		»	**7**	
Cautérisations efficaces	»	»	»	4	»	»	2	»	»
— *inefficaces*	2	»	»	26	»	»	7	»	»
Pas de cautérisation	3	»	»	8	»	»	4	»	»
Habits déchirés	5	»	»	31	»	»	9	»	»
Morsures à nu	»	»	»	7	»	»	4	»	»
Morsures multiples en divers points du corps	»	**1**	**1**	»	**6**	**6**	»	**2**	**2**
Cautérisations efficaces	»	»	»	1	»	»	»	»	»
— *inefficaces*	1	»	»	4	»	»	»	»	»
Pas de cautérisation	»	»	»	1	»	»	2	»	»
Habits déchirés	1	»	»	3	»	»	1	»	»
Morsures à nu	1	»	»	6	»	»	2	»	»
Totaux. Français et Algériens	..	**15**	**18**	..	**89**	**103**	..	**21**	**23**
Etrangers	..	**3**		..	**14**		..	**2**	
	A			B			C		
TOTAL GÉNÉRAL				**144**					

1. Pour l'interprétation des termes et la signification des diverses colonnes du tableau, se reporter aux statistiques précédentes, p. 95, 143 et 207.

Les animaux mordeurs ont été :

Chiens, 134 fois ; chats, 6 fois ; vache, 1 fois ; loups, 2 fois ; truie, 1 fois.

Le Gérant : G. MASSON.

Sceaux. — Imprimerie Charaire et fils.



Fig. 1
ACHORION
en godets
(42e jour)

Fig. 2
ACHORION
en cultures suivies
(17e jour)

Fig. 3
TRICOPHYTON
(17e jour)

1re ANNÉE. SEPTEMBRE 1887. N° 9

ANNALES
DE
L'INSTITUT PASTEUR

NOTE SUR LA MAMMITE GANGRÉNEUSE DES BREBIS LAITIÈRES

(VULGO : ARAIGNÉE; — MAL DE PIS),

Par M. E. NOCARD.

Il existe, chez la brebis, une variété de mammite qui affecte le caractère gangréneux, et qui marche avec une telle rapidité, que la mort survient le plus souvent en 24, 36 ou 48 heures.

Cette maladie, peu connue des vétérinaires, est désignée par les bergers sous le nom de *mal de pis* ou d'*araignée*, « parce que, dit Hurtrel d'Arboval[1], on s'était faussement imaginé que la piqûre d'un insecte de ce nom en était la cause... C'est une inflammation vive de la mamelle, ajoute-t-il, susceptible de passer à l'état gangréneux ; on ignore pourquoi ce mode fâcheux de terminaison est plus particulier aux bêtes à laine qu'aux autres animaux ».

1. Dictionnaire; édition de 1823, t. III, pages 94 et suivantes.

Zundel, dans la nouvelle édition qu'il a donnée du Dictionnaire de d'Arboval, ne dit plus un mot de l'*araignée;* il cite la gangrène au nombre des complications possibles de l'inflammation de la mamelle, sans viser plus spécialement telle ou telle espèce.

Beugnot (Dictionnaire pratique, 1re édition) reproduit presque textuellement la description de d'Arboval.

Enfin *Bénion* (Le mouton) s'en est manifestement inspiré dans son chapitre *Erysipèle gangréneux,* sans y rien ajouter de nouveau.

Cette mammite particulière peut frapper toutes les brebis laitières, mais elle est beaucoup plus rare sur celles dont la fonction est bornée à l'élevage de l'agneau, que sur celles qui sont exploitées industriellement, en vue de la fabrication des fromages.

C'est ainsi que la plupart des troupeaux de brebis laitières, entretenues dans le Larzac pour la production du Roquefort, éprouvent chaque année, durant l'époque de la traite, des pertes considérables du fait de l'*araignée*.

« Cette affection, m'écrivait M. Revel, vétérinaire à Rodez, est considérée à bon droit comme la plaie des troupeaux fromagers ; il n'est pas rare de voir le dixième des animaux atteints par le terrible mal; ceux qui sont guéris sont invariablement perdus pour la production du lait.

« Tous les traitements ont été essayés avec un égal insuccès ; ce que les bergers ont trouvé de mieux pour sauver le sujet, c'est de lui fendre le pis en différents sens, dès le début, et de traiter ensuite les plaies par des lotions détersives quelconques.

« La plupart des vétérinaires du pays considèrent cette maladie comme une mammite simple, déterminée par l'engorgement laiteux et les coups donnés sur la mamelle par les personnes chargées de la traite; mais les propriétaires se refusent à croire à ces prétendues causes du mal, et le plus grand nombre pensent que cette mammite est de nature charbonneuse. Cette opinion doit être rejetée, car les bêtes n'offrent jamais, durant leur vie ou après leur mort, les symptômes ou les lésions du charbon; l'examen microscopique du sang ne m'a jamais permis d'y voir des bactéridies... »

I. — SYMPTOMES, MARCHE ET LÉSIONS DE LA MALADIE.

L'observation suivante peut être considérée comme le type le plus ordinaire de l'*araignée*.

... Le 15 mars 1886, on m'envoie de la ferme de Vincennes une brebis nourrice, malade depuis la veille. La bête est triste, abattue; elle se tient debout, la tête basse, l'œil fixe; elle refuse toute nourriture; la rumination est suspendue; la respiration est précipitée, courte et tremblotante; le pouls est petit, l'artère dure et tendue; la *température peu élevée* : 39° 6.

La mamelle droite paraît triplée de volume : elle est dure, tendue,

chaude, douloureuse à la pression; elle a une teinte rouge violacé qui s'étend en dehors à la face interne de la cuisse, en arrière jusqu'auprès de la vulve, en avant sur la paroi abdominale, en dedans sur le tégument de la mamelle gauche. La coloration de la peau est à peu près uniforme, sauf au niveau du mamelon, où elle est un peu plus foncée; le mamelon est flétri, flasque et froid; il paraît mortifié. Les limites de la partie malade sont nettement accusées et tranchent par leur coloration sur la teinte blanche de la peau restée saine à son voisinage, on dirait une plaque d'érysipèle.

La mamelle gauche paraît saine; elle a conservé son volume, comme sa température et la souplesse de son tissu. D'ailleurs, elle donne à la pression un lait tout à fait normal, tandis que de la mamelle droite sort un liquide roussâtre, un peu opalin, sans grumeaux et sans odeur, ayant une réaction nettement acide.

Le 16 mars, l'état général s'est aggravé.

La brebis est restée couchée, sans ruminer, sans toucher aux aliments qu'on lui a présentés; c'est à peine si elle peut se tenir debout: la température est à 39° 5.

L'engorgement gangréneux a envahi toute la mamelle gauche, qui offre le même aspect que la droite. La rougeur s'étend jusqu'à l'ombilic, jusqu'à la partie inférieure de la face interne des cuisses, jusqu'autour de la vulve et de l'anus; elle a les mêmes caractères que la veille, sa teinte pourpre et violacée, ses limites tranchées à la périphérie; elle s'accompagne d'une infiltration œdémateuse très accusée du tissu cellulaire et du derme cutané; la ponction de l'œdème donne une grande quantité de sérosité limpide *roussâtre*, inodore.

Les deux glandes donnent à la main une sensation de froid très nette; elles paraissent complètement mortifiées; la pression fait sourdre par le mamelon quelques gouttes d'un liquide roussâtre, opalin, qui ne ressemble plus à du lait.

Le 17 mars, la brebis est étendue sur la litière, incapable de faire un mouvement. Température, 36° 2. — Oreilles froides.

Les mamelles sont entièrement gangrénées; leur teinte est noirâtre; elles sont froides, et exhalent une odeur putride.

L'infiltration sous-cutanée a encore progressé : elle s'étend jusqu'au sternum.

La bête meurt à deux heures.

Autopsie. — Infiltration considérable du tissu cellulaire sous-cutané, de toute la région inférieure du tronc, du périnée, et de la face inférieure des cuisses; le liquide œdémateux a une teinte rouge accusée; il est inodore,

Les deux mamelles, triplées de volume, ont sur la coupe une teinte violacée due à l'infiltration par la sérosité de tous leurs éléments conjonctifs : les lobules de la glande sont isolés comme par une véritable dissection hydrotomique.

La cavité péritonéale renferme une petite quantité de sérosité roussâtre.

Tout le réseau sanguin de l'intestin et du mésentère apparaît sous forme d'une riche arborisation noirâtre qui semble due à une congestion intense. La muqueuse intestinale est normale.

La rate est petite, ratatinée, noirâtre; son tissu assez friable.

Les poumons sont volumineux, engorgés de sang; mais ils ne présentent aucune lésion appréciable.

Les cavités du cœur et tous les gros vaisseaux renferment des caillots noirs, *très fermes*.

Il est des cas où l'affection suit une marche encore plus rapide, où la malade succombe en moins de 24 heures; il en est d'autres où la mort ne vient qu'en 4 ou 5 jours; il en est enfin qui n'entraînent pas la mort : l'œdème progresse plus lentement, puis s'arrête; l'animal survit, mais au prix de quels sacrifices! Tous les tissus infiltrés sont frappés de mort : les mamelles et le tégument se flétrissent, se dessèchent, deviennent parcheminés et le tout s'élimine lentement, en laissant à nu de vastes plaies bourgeonneuses et suppurantes, dont la cicatrisation exige des semaines et parfois des mois.

Dans les rares circonstances où j'ai observé cette guérison (?) spontanée, l'animal est resté pendant plusieurs mois dans un état excessif de maigreur, et jamais je ne l'ai vu reprendre l'embonpoint de ses compagnons d'écurie.

II. — ÉTUDE MICROBIOLOGIQUE DE LA MALADIE.

Pendant toute la durée de la maladie, les éléments figurés du sang semblent rester normaux; jamais on n'y observe de microbes. L'examen microscopique, l'ensemencement dans les divers milieux liquides ou solides, et l'inoculation, donnent toujours le même résultat négatif.

Le lait, au contraire, charrie dès le premier jour, en quantité considérable, un microcoque, extrêmement petit, comme cultivé à l'état de pureté.

La sérosité de l'œdème renferme également le même microcoque; mais on ne l'y rencontre jamais en grande quantité, parfois même il y est très rare.

Le sérosité péritonéale, toujours peu abondante, en contient si peu, que parfois la culture peut seule démontrer sa présence; je ne l'ai jamais trouvé dans la pulpe de la rate, du foie, du rein, des ganglions mésentériques ou bronchiques, pas plus que dans le sang.

Ce microcoque est le plus petit que j'aie encore observé; plus petit que chacun des deux grains qui semblent former le microbe du choléra des poules.

Il est très difficile à voir à l'état frais, sans coloration; heureusement il fixe avec vigueur la plupart des matières colorantes dérivées de l'aniline; on réussit même à le colorer par la méthode de Gram.

Dans le lait des brebis malades, comme dans la sérosité de l'œdème, comme dans les différents milieux de culture liquides ou solides, il reste à l'état de microcoques, isolés ou associés quatre à quatre, ou agglomérés en zooglées peu volumineuses; il ne prend pas volontiers la forme en chaînette ou en chapelet. (*Voyez* planche XII.)

Sa culture est des plus faciles; tous les milieux connus semblent lui convenir, pourvu qu'ils soient neutres ou alcalins. Dans les différents bouillons, il se multiplie avec une prodigieuse rapidité; en moins de vingt-quatre heures, le liquide est trouble, presque lactescent; après quarante-huit heures, le fond du vase est couvert d'une épaisse couche blanchâtre, pulvérulente, résultant de l'accumulation d'un nombre infini de microcoques. Dès le premier jour aussi le bouillon, neutre ou alcalin au moment de l'ensemencement, est devenu franchement acide, moins acide, cependant, que s'il avait été ensemencé avec le streptococcus de la mammite des vaches.

Si l'on a le soin de faire chaque jour une nouvelle culture, en prenant comme semence une gouttelette de la culture de la veille, le microbe conserve à peu près intacte sa puissance de pullulation, comme sa virulence; mais si on laisse la culture à l'étuve sans la renouveler, le microcoque perd rapidement la propriété de se reproduire. Pour lui, comme pour le streptocoque de la mammite des vaches, il semble bien que l'acidité qu'il provoque dans le bouillon soit la cause de la mort, car si l'on s'oppose à cette acidification, en ajoutant au liquide un peu de carbonate de chaux stérilisé, la culture se prolonge, et le microbe conserve longtemps la propriété de se reproduire.

Ensemencé dans du lait, de vache ou de chèvre, il s'y multiplie avec une grande vigueur; en moins de vingt-quatre heures le lait est coagulé en masse, et le coagulum a une fermeté extrême.

La rétraction du coagulum en exprime peu à peu le petit-lait, sous forme d'un liquide incolore et transparent.

Coagulum et petit-lait sont très acides et renferment en abondance le microbe ensemencé.

Les bouillons sucrés favorisent beaucoup le développement du microbe, l'acidité y apparaît plus vite et plus intense; très rapidement aussi la culture s'arrête et l'organisme meurt, à moins que l'on n'ait eu soin d'ajouter au liquide une petite quantité de carbonate de chaux stérilisé.

A mesure que la culture augmente, le sucre diminue de quantité; toutefois, il ne disparaît complètement que si la quantité initiale de glucose ou de lactose était très faible, (environ 1 0/0); je ne suis pas encore en mesure de dire quels sont les produits secondaires de cette fermentation.

Le microbe de l'araignée est tout à la fois *aérobie* et *anaérobie* ; il se cultive également bien au contact comme à l'abri de l'air, et les cultures faites dans le vide ont les mêmes caractères, la même intensité que les autres; la coagulation du lait s'opère aussi vigoureusement à l'abri de l'air qu'à son contact.

La culture dans les milieux solides est facile et caractéristique.

Inoculé par piqûre dans la gélatine peptone, le microcoque de l'araignée se développe rapidement tout le long du trajet de l'aiguille, et, dès le deuxième jour, à 18°-20°, la gélatine se liquéfie à la surface et dans une profondeur variable. Rapidement la liquéfaction augmente en profondeur et en surface, en sorte qu'au cinquième jour elle a envahi une grande hauteur de la gélatine, dessinant dans l'axe de la piqûre une sorte de cône renversé ou de bonnet de coton, au sommet duquel s'accumule la plus grande partie des microbes formés. Dans toute la partie liquide, la gélatine a perdu sa transparence; elle est trouble, un peu acide et fourmille de microbes.

Après huit ou dix jours, toute la partie supérieure de la gélatine est liquéfiée, et la liquéfaction continue lentement en dessinant un cône à large base.

Inoculé par strie à la surface de la gélatine, sa culture s'accuse encore par un large sillon qui augmente rapidement en surface plus qu'en profondeur et dans lequel la gélatine est aussi liquéfiée.

La culture sur plaque donne aussi de bons résultats : dès le deuxième jour, la gélatine est farcie de colonies régulièrement arrondies, blanchâtres, qui se développent aussi bien à la surface que dans la profondeur ; seulement celles de la surface grandissent plus vite et provoquent rapidement autour d'elles la liquéfaction du milieu ; la surface en acquiert un aspect chagriné tout spécial. Au microscope, la colonie superficielle apparaît comme une tache régulièrement arrondie, brunâtre, homogène, entourée d'une sorte d'auréole à demi transparente.

Cette action liquéfiante, si puissante, du microcoque de l'araignée s'exerce également, mais à un moindre degré, sur le sérum du sang gélatinisé par la chaleur.

Si l'on inocule par piqûre un tube de gélatine solidifiée dans une atmosphère d'acide carbonique, suivant le procédé de M. Roux [1], la culture s'effectue le long du trajet de l'aiguille, mais reste maigre et discrète ; la liquéfaction du milieu solide ne commence guère avant huit ou dix jours, et ne progresse que très lentement.

Les bouillons solidifiés par la gélose constituent aussi de bons milieux pour la culture de ce microcoque.

Ils ont l'avantage de ne pas se liquéfier ; le développement s'y fait, à la fois, le long du trajet de l'aiguille sous forme d'une traînée blanchâtre, opaque, à bords festonnés, — et en surface, sous forme d'une pellicule épaisse qui s'étale peu à peu jusqu'aux parois de l'éprouvette ; cette pellicule, d'abord d'un blanc mat, devient peu à peu jaunâtre, sans que la teinte soit jamais très intense.

Enfin la pomme de terre peut aussi être utilisée ; la culture n'y est jamais très abondante ; elle y affecte la forme d'une mince couche grisâtre, visqueuse, qui s'étale lentement en surface, dont les bords, largement festonnés, paraissent plus épais que la partie centrale ; là aussi, la culture prend peu à peu une teinte jaune, plus accusée que sur la gélose ; mais il est à noter que la zone périphérique de la culture, celle qui est de date récente, a toujours cette teinte grisâtre ou blanc sale qu'on observait au début.

1. Annales de l'Institut Pasteur, 1887, page 56.

III. — LA MALADIE EST INOCULABLE.

L'*araignée* est une maladie éminemment inoculable ; si l'on injecte dans les conduits galactophores d'une brebis saine quelques gouttes de la sérosité de l'œdème, ou du lait fourni par la mamelle atteinte, on provoque à coup sûr la reproduction exacte des symptômes indiqués plus haut.

Expérience.

Le 15 mars 1886, à quatre heures du soir, j'injecte dans les conduits galactophores de la mamelle gauche d'une brebis nourrice saine cinq gouttes de lait roussâtre extrait de la mamelle malade de la brebis dont il est question plus haut.

Le 16 au matin, la mamelle est gonflée, rouge, tendue, douloureuse. Température normale : 39° 3. Le soir, la rougeur envahit l'autre mamelle, le périnée et la face interne des cuisses : T = 39° 1.

Le 17, la brebis est étendue sur la litière, incapable de se tenir debout, refusant toute nourriture ; 38° 6. Les oreilles sont froides, l'engorgement plus étendu, la rougeur plus foncée, l'œdème plus intense ; les mamelles froides, mortifiées, ont le trayon ratatiné et flasque. La bête meurt à deux heures, dans le collapsus, quarante-deux heures après l'inoculation, et l'autopsie montre les mêmes lésions que précédemment, notamment l'injection intense du réseau sanguin de l'intestin, la petitesse et la friabilité de la rate, le volume et la fermeté des caillots des cavités du cœur et des gros vaisseaux.

Le lait était, dès le premier jour, roussâtre et acide. L'examen microscopique y montrait, à l'état de pureté et en quantité considérable, le microcoque déjà observé. L'inoculation a donc reproduit exactement la maladie.

IV. — LE MICROCOQUE DU LAIT ET DE L'ŒDÈME EST BIEN L'AGENT DE LA VIRULENCE.

Expériences.

a. — Le 20 mars 1886, à neuf heures, une deuxième brebis est inoculée par injection, dans l'épaisseur de la mamelle droite, de cinq gouttes de la cinquième culture du microcoque dans le bouillon de veau neutralisé. Dès le soir, la mamelle inoculée est le siège d'un engorgement gangréneux identique à ceux décrits ci-dessus. Température à peu près normale : 39° 4.

L'animal meurt le lendemain dans le collapsus, à deux heures et demie. L'œdème et la coloration violacée occupent toute la partie inférieure du tronc, la face interne des cuisses, le périnée, le pourtour de l'anus et de la vulve.

La mamelle donne par pression un liquide roussâtre, trouble; la mamelle gauche, du lait légèrement rosé. Ces deux liquides renferment le même microcoque que ci-dessus, et leur ensemencement donne une culture identique, également pure et abondante.

Même injection du réseau intestinal, mêmes caillots fermes des gros vaisseaux.

b. — Le 21 mars 1886, à dix heures, un agneau de trois mois est inoculé, par injection hypodermique de quatre gouttes de la sixième culture.

Il est trouvé mort le lendemain à six heures du matin.

Œdème roussâtre énorme de toute la face inférieure du corps. Lésions identiques aux précédentes. Même microcoque que précédemment.

c. — Le 14 août 1887, à quatre heures du soir, j'injecte sous la peau de la face interne de la cuisse d'un antennais South-down, trois gouttes d'une seizième culture du microbe dans du bouillon de poule (les quinze premières cultures ont été faites régulièrement, tous les deux jours, dans du lait additionné de carbonate de chaux avant la stérilisation).

Le 15, au matin, le mouton se tient sur trois jambes, la cuisse gauche inoculée ne prend aucune part à l'appui; elle paraît avoir doublé de volume, elle est chaude, tendue, douloureuse, très œdémateuse; la peau de la face interne de la cuisse a une teinte rouge violacé qui s'étend jusqu'au périnée et envahit déjà la région des bourses. Appétit supprimé, rumination suspendue. — Température : 38° 9.

L'animal meurt à deux heures de l'après-midi.

Autopsie. — Infiltration œdémateuse énorme du tissu cellulaire sous-cutané de la cuisse gauche, du périnée, du scrotum, de la queue, et de toute la région inférieure du tronc.

Dans la cuisse gauche, l'infiltration a gagné tout le tissu cellulaire intermusculaire et interfasciculaire; le liquide de l'œdème, extrêmement abondant, a une teinte roussâtre assez accusée; il est absolument inodore.

La cavité péritonéale ne renferme qu'une très petite quantité de liquide.

Injection intense de tout le réseau mésentérique; ganglions lymphatiques normaux; rate petite, saine; poumons engorgés sans lésion apparente; cœur distendu par de volumineux caillots noirs et fermes.

La sérosité de l'œdème ne renferme qu'une très petite quantité de microbes. Il en est de même de la sérosité péritonéale.

Ensemencées dans du lait, du bouillon de veau et dans des tubes de gélatine peptone, elles donnent toutes deux d'abondantes cultures caractéristiques.

Le sang, la pulpe de la rate, des ganglions et du foie n'ont rien donné, ni à l'examen microscopique, ni à la culture.

V. — ACTION DU MICROBE SUR LES AUTRES ESPÈCES ANIMALES.

Il semble que le microcoque, ci-dessus décrit, ne soit réellement pathogène que pour les animaux de l'espèce ovine.

L'injection d'un centimètre cube de culture virulente, dans les sinus galactophores d'une chèvre laitière, ne produit absolument aucun trouble dans la santé de la bête; le lait n'en subit aucune altération; quarante-huit heures après l'injection, il ne renferme plus trace du microbe; son ensemencement ne donne pas de culture.

L'injection dans le parenchyme de la glande, à l'aide de l'aiguille de la seringue Pravaz, donne lieu à une tumeur chaude, douloureuse, un peu œdémateuse, qui reste localisée et finit par disparaître, en douze à quinze jours, sans laisser d'autre trace qu'une légère induration; à aucun moment, le lait sécrété par la mamelle inoculée ne semble altéré; les bouillons dans lesquels on l'ensemence restent stériles.

L'injection de cinq gouttes de culture virulente, sous la peau d'un chevreau de six semaines, ne donne lieu qu'à une tuméfaction œdémateuse, chaude et douloureuse, qui se résorbe rapidement sans laisser de trace.

Le cheval, le veau, le porc, le chien, le chat, la poule, le cobaye, jeunes ou adultes, ne semblent guère souffrir de l'injection sous-cutanée de fortes doses de cultures virulentes; il se produit au niveau de l'injection un peu d'œdème et de sensibilité, parfois une petite tumeur inflammatoire; mais le tout disparaît très vite.

Le lapin supporte moins bien l'action du microbe. En général il se forme au point de l'inoculation une tuméfaction chaude, douloureuse, qui graduellement augmente, gênant le fonctionnement de la région, et qui, après cinq à six jours, se résout en un abcès chaud, dont le pus de bonne apparence fourmille littéralement du microcoque de l'araignée; mais l'animal ne paraît pas beaucoup souffrir; il continue à manger comme précédemment.

Le microbe de l'araignée semble donc se comporter, à l'égard du lapin, comme celui du choléra des poules à l'égard du cobaye.

Une fois seulement un lapin a succombé, quatre jours après l'inoculation de cinq gouttes de culture virulente; son autopsie a montré des lésions analogues à celles que présentent les moutons qui meurent de l'araignée.

VI. — PATHOGÉNIE.

Si l'on admet, comme cela ne paraît pas douteux, que la mammite gangréneuse des brebis laitières est sous la dépendance exclusive du microcoque que je viens de décrire, l'apparition de la maladie s'explique par la pénétration de ce microbe dans les canaux excréteurs de la glande. Mais comment se fait cette pénétration ? Est-ce par la main de la personne chargée de la traite?

C'est probable, mais il est difficile d'en donner la preuve. J'ai plusieurs fois badigeonné le pis de brebis laitières, à l'aide d'un pinceau imprégné de culture virulente, sans que la maladie apparût. Au contraire, l'injection de quelques gouttes de la même culture dans le trayon des mêmes femelles, injection pratiquée à l'aide d'une fine canule mousse, incapable de produire la moindre éraillure de la muqueuse, — provoquait le développement d'une mammite rapidement mortelle.

Ce point important doit donc encore rester à l'étude.

Il est difficile de dire par quel mécanisme la mort survient dans cette maladie ; il n'existe en apparence aucune lésion grave des principaux organes, aucune altération capable d'entraîner la mort.

Le microbe semble rester localisé dans le tissu conjonctif des régions envahies par l'infiltration œdémateuse.

Il est probable qu'il donne naissance à un poison soluble, à une ptomaïne dont la diffusion entraîne la mort avec une grande rapidité; mais ce n'est là qu'une induction que je n'ai pu encore vérifier.

VII. — TRAITEMENT.

Tous mes essais de traitement sont demeurés infructueux. C'est en vain que j'ai injecté par le trayon de la glande malade les solutions antiseptiques les plus actives : de sublimé, à 1,2 et 2,5 pour cent; d'iode, à 1 et 2 pour cent; d'acide borique, à 4 pour cent; de sulfate de cuivre, à 2,3 et 4 pour cent; d'acide phénique, à 2 et 3 pour cent.

Ces injections, répétées à courts intervalles, poussées avec force de façon à distendre tous les canaux excréteurs, à péné-

trer jusqu'aux acinis glandulaires, n'ont produit aucun bon résultat.

Et cela se conçoit aisément : si les injections d'acide borique réussissent à guérir la mammite contagieuse des vaches laitières, c'est que le microbe de cette maladie se développe dans la lumière des canaux excréteurs de la glande ; le liquide injecté par le trayon arrive à son contact et peut facilement exercer sur lui son action toxique ; dans l'araignée, au contraire, le microbe, introduit dans les conduits galactophores, franchit rapidement la barrière que lui opposent les parois de ces conduits ; il pénètre dans le tissu conjonctif interstitiel et s'y multiplie avec une prodigieuse activité ; le liquide antiseptique injecté par le trayon ne peut l'y poursuivre et s'opposer à sa prolifération.

Le seul moyen de sauver, non la mamelle, mais la vie de la femelle, est celui que les bergers mettent en pratique depuis un temps immémorial : il consiste à faire une incision cruciale, comprenant toute l'épaisseur de la glande malade, à extirper par arrachement les lambeaux ainsi formés, à panser à l'aide d'une solution saturée de sulfate de cuivre, ou d'une pommade comprenant 10 parties de sulfate de cuivre finement pulvérisé, pour cent parties de vaseline.

Si l'on intervient de bonne heure, alors que la lésion n'a pas encore dépassé les limites de la glande primitivement envahie, on réussit à sauver la brebis, qui peut encore agneler et nourrir, mais qui ne peut plus économiquement servir à la production industrielle du lait.

CONTRIBUTION A L'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

DE LA PUSTULE MALIGNE,

Par I. STRAUS.

(Avec les planches XIII et XIV.)

L'histoire anatomo-pathologique du charbon, chez l'homme, est loin d'être aussi complète qu'elle l'est chez les animaux. La description précise de la pustule maligne elle-même laisse encore beaucoup à désirer et présente bien des lacunes. Cela tient en grande partie à ce qu'il est assez rare que l'on ait l'occasion de pratiquer l'examen de pustules malignes qui ne soient pas désorganisées par un traitement local, surtout par des cautérisations. Ou bien encore l'examen portait sur des pustules de date trop ancienne, profondément modifiées par la gangrène, d'où l'impossibilité d'étudier les lésions naissantes, qui surtout sont instructives. Grâce à l'obligeance de mon collègue et ami, M. Peyrot, chirurgien de l'hôpital Tenon, j'ai pu pratiquer l'examen anatomique d'une pustule maligne *intacte*, au troisième jour seulement de son développement. Avant de donner les résultats de cet examen, il ne sera peut-être pas inutile de résumer les principaux documents, peu nombreux, du reste, que l'on trouve dans la littérature sur l'anatomie pathologique fine de la pustule maligne.

I

La première recherche histologique sur la constitution de la pustule maligne est due à Davaine. Elle porta sur deux pustules, excisées par le Dr Mauvezin, de Bray-sur-Seine (Seine-et-Marne). « Les pustules soumises à mon examen, dit Davaine, avaient été extirpées toutes les deux au troisième jour de leur dévelop-

pement, et elles avaient été placées immédiatement après dans une solution d'acide chromique. Leur durcissement par ce liquide et leur conservation parfaite m'ont permis de me rendre compte non seulement de l'existence des bactéridies dans la tumeur, mais encore de la disposition et des rapports de ces corpuscules. Des coupes très minces et l'action un peu prolongée de la potasse caustique, qui dissocie ou dissout les éléments de la peau, tout en respectant les bactéridies, m'ont donné ce résultat d'une manière nette et précise.

« Dans les deux cas les bactéridies occupaient le centre de la pustule ; elles étaient situées dans la couche muqueuse ou de Malpighi, au-dessous de la couche épidermique superficielle ; elles n'y étaient point uniformément réparties, mais elles formaient des groupes, des îlots disséminés et séparés par des groupes de cellules épithéliales normales. Dans chacun des groupes de bactéridies, ces petits corps existaient par milliers constituant un feutrage très compact : au centre de ces groupes on ne distinguait aucun autre élément ; mais, vers leur pourtour, les bactéridies étaient plus ou moins mêlées ou interposées aux cellules épithéliales, ou bien elles formaient entre ces cellules des traînées qui se reliaient aux groupes de bactéridies avoisinants. Aucun autre élément pathologique n'existait dans ces pustules. En somme, dans la pustule maligne, au troisième jour de son développement, les bactéridies forment l'élément essentiel et unique de la tumeur[1]. »

M. E. Wagner pratiqua l'examen d'une pustule maligne datant de deux jours. Sur les coupes, « la totalité de l'épiderme était détachée du corps papillaire par un exsudat albumino-fibrineux et des leucocytes. Les papilles, dans le voisinage de l'exsudat, étaient augmentées et élargies, et tellement remplies de bacilles que toute trace de structure cessait d'être apparente. D'autres papilles présentaient un moindre degré de réplétion bacillaire. L'épithélium interpapillaire était aplati et envahi par des leucocytes. Les vaisseaux sanguins et lymphatiques étaient fortement dilatés ; le chorion et le tissu cellulo-adipeux sous-cutané fortement infiltrés de leucocytes[2] ».

1. Davaine, *Recherches sur la nature et la constitution anatomique de la pustule maligne* (C. R. de l'Académie des Sciences, 1865, t. LX, p. 1296.)

2. *Arch. des Heilk.*, 1874, t. XV, p. 23.

M. Koch a publié des photogrammes de coupes d'une pustule maligne déjà ancienne, datant de huit jours, développée à la partie supérieure de la région sternale, chez une servante de ferme. « La tumeur pouvait se comparer avec le plus d'exactitude à une pustule de variole qui aurait atteint des dimensions énormes. Elle présentait une dépression centrale profonde, de couleur noirâtre, entourée d'une large rebord saillant, jaunâtre, assez consistant, et parcouru par des sillons à disposition radiée. A la périphérie, la tumeur était encore revêtue d épiderme, qui faisait défaut vers le centre. La dimension de la tumeur était celle d'une petite pomme de terre coupée en travers. L'aspect macroscopique ne rappelait donc pas celui de la pustule maligne classique. Mais en grattant légèrement la surface de la tumeur, et en pratiquant l'examen microscopique du produit ainsi obtenu, on trouva, à côté de diverses bactéries, notamment de micrococcus, des bactéridies charbonneuses caractéristiques. Un lapin et des souris inoculés avec ce produit succombèrent au charbon type. La tumeur fut extirpée, la plaie pansée avec une solution de 5 0/0 d'acide phénique, et on pratiqua au pourtour des injections, à l'aide de la seringue de Pravaz, d'acide phénique à 2 0/0. La malade guérit rapidement. »

« Aussitôt après l'excision, la tumeur fut mise dans l'alcool. A l'examen microscopique, elle se montra constituée par une substance fibrineuse particulière, dans laquelle, outre les bactéries dont il va être question tout à l'heure, on ne put distinguer aucun élément organisé. A la partie basale seule de la tumeur, dans la partie profonde du chorion, on trouvait des noyaux colorés. Là où l'épiderme adhérait encore à la masse de la tumeur, on trouvait exclusivement des bactéridies charbonneuses, logées dans la substance fibrineuse. Elles étaient surtout nombreuses immédiatement sous la couche épidermique, et se répandaient de là, en traînées épaisses, dans l'intérieur de la tumeur... Toutes les parties de la surface de la tumeur qui étaient privées d'épiderme et suintantes étaient envahies par d'autres espèces de bactéries qui étaient mêlées aux bacilles du charbon ou s'y étaient substituées totalement. Une preuve que leur invasion était consécutive à celle des bactéridies, c'est que celles-ci occupaient toujours les couches profondes, les autres bactéries et les micrococcus se trouvant dans la couche superficielle. C'étaient des

parasites immigrés après coup, auxquels les bacilles charbonneux avaient manifestement préparé la voie[1]. »

M. Cornil a eu l'occasion de pratiquer l'examen anatomique de deux pustules malignes, de date très ancienne, le début de l'une remontant à douze et celui de l'autre à quinze jours. « Les deux pustules malignes offraient à l'œil nu les caractères les plus nets : escarre noire, centrale, enchâssée dans un bourrelet œdémateux et tissu réduit en putrilage gris, infiltré de liquide, au-dessous de la mortification. Le liquide obtenu en raclant le tissu sous-jacent et adjacent à l'escarre, examiné sur des lamelles et coloré par le violet de méthyle, montrait des bactéries et des micrococcus, mais pas de bacilles charbonneux ; l'inoculation de ce liquide à des cobayes n'a pas donné de résultats positifs. Sur les coupes comprenant à la fois l'escarre et les tissus voisins, colorées avec les diverses couleurs d'aniline, nous n'avons pas été plus heureux. Il n'y avait aucun bacille qu'on pût rapporter à la bactéridie charbonneuse. » Dans un troisième cas, concernant un homme mort de pustule maligne au quatrième jour, M. Cornil constata que « la peau œdématiée, étudiée sur les coupes au voisinage de l'escarre, montrait dans toute l'étendue du derme et du tissu cellulo-adipeux sous-cutané une quantité colossale de bactéridies caractéristiques. Celles-ci siégeaient surtout dans le tissu conjonctif, entre les faisceaux, dans les vaisseaux lymphatiques, à la périphérie des cellules adipeuses, et elles étaient accompagnées presque partout de cellules migratrices[2] ».

II

La pustule maligne dont l'examen fait l'objet de ce travail avait exactement trois jours de durée ; elle s'était développée sur la partie latérale gauche du cou chez un homme de 39 ans, exerçant la profession « d'aplatisseur de cornes », laquelle consiste à transformer en baleines pour corsets de grandes cornes de

1. R. Koch, *Mittheil. aus dem kaiserl. Gesundheitsamte*, 1881, Bd. I, p. 41-42). — M. Ch. Turner a publié (*Medico-chirurg. Transactions*, 1882, t. LXV, p. 252), la description d'une pustule maligne de la joue, datant de 5 jours ; mais cette description, ainsi que les dessins qui l'accompagnent, manquent de clarté.

2. Cornil et Babès. *Les Bactéries*, 1re édition 1885, p. 503 et 507.

bœufs ou de buffles provenant surtout de Bombay. La pustule maligne s'observe fréquemment chez les ouvriers qui exercent cette profession, spéciale au quartier Ménilmontant, et il n'est pas d'années où on n'en voie plusieurs cas à l'hôpital Tenon, qui dessert surtout ce quartier [1]; quelques semaines auparavant, un des camarades de cet homme, travaillant dans le même atelier que lui, était mort de pustule maligne de la face, également dans le service de M. Peyrot.

Trois jours avant son entrée à l'hôpital, cet homme se sentit piqué à la partie gauche du cou par un petit éclat de corne; il n'y prit garde, mais ressentit toute la journée une démangeaison assez vive au niveau de la piqûre; le surlendemain le cou commença à se tuméfier; le troisième jour au matin, l'œdème était déjà devenu très considérable, le malade eut une syncope en se levant. Il se décida alors à se faire admettre à l'hôpital, dans le service de M. Peyrot.

Sur la partie latérale gauche du cou existe une petite tumeur ovoïde, légèrement saillante, de la grosseur d'une olive, d'aspect phlycténoïde, rouge foncé à la périphérie, brun noirâtre au centre. Au pourtour immédiat de la phlyctène, on constate (mais il faut pour cela un examen attentif) des soulèvements épidermiques très peu accusés, ressemblant presque à des sudamina, irrégulièrement groupés en cercle autour de la pustule : ce sont des vésicules satellites naissantes.

Au pourtour de la tumeur règne un empâtement œdémateux très prononcé, qui s'étend depuis le maxillaire inférieur jusqu'au rebord des fausses côtes, sur le côté gauche du corps; la peau à ce niveau est d'une coloration uniformément rose vive.

M. Peyrot procède séance tenante à l'extirpation de la tumeur, qui fut faite à l'aide du thermo-cautère; tout le tissu cellulaire sous-jacent à la tumeur est enlevé, jusqu'aux couches musculaires, sur une largeur d'une pièce de cinq francs. On pratique en outre des injections hypodermiques répétées de teinture d'iode dans la partie œdématiée. Malgré ce traitement énergique

1. Voir à ce sujet mes leçons sur le *Charbon des animaux et de l'homme*, Paris, 1887, p. 175. Les deux cas de pustule maligne mortelle observés par M. Cornil à l'hôpital Saint-Louis et dont il a été question plus haut, étaient survenus également chez des « aplatisseurs de cornes ».

le malade mourut le lendemain 12 juillet, au 4e jour de la maladie, dans le collapsus [1].

La tumeur excisée fut immédiatement placée dans l'alcool absolu et, après durcissement, détaillée en coupes minces, sériées, faites au microtome, perpendiculairement à la surface de la peau, depuis le milieu de la pustule jusqu'à sa périphérie. Les coupés ainsi obtenues furent colorées, les unes à l'aide du picrocarminate d'ammoniaque faible, ou avec l'hématoxyline de Ranvier; les autres furent traitées par la méthode de Gram qui, comme l'on sait, est excellente pour mettre en évidence le *bacillus anthracis.* Pour obtenir la double coloration des coupes, celles-ci étaient mises pendant une ou deux minutes dans le picro-carminate d'ammoniaque, passées ensuite à l'alcool absolu, et alors seulement traitées par le procédé de Gram.

A. *Description de la pustule maligne au niveau de l'escarre centrale.* Si l'on examine à un faible grossissement une coupe pratiquée selon le grand diamètre de l'escarre, colorée à l'hématoxyline ou au picro-carminate d'ammoniaque, on a sous les yeux l'image représentée dans la figure 2 de la planche XIII.

L'escarre est surmontée d'une croûte, *c*, constituée par un exsudat amorphe, coagulé, reposant sur les débris, *m*, du corps muqueux de Malpighi ; la couche cornée de l'épiderme a totalement disparu.

L'escarre est limitée supérieurement par cette bordure de cellules épidermiques, *m*, dont le noyau continue à être apparent et se colore par le carmin ou l'hématoxyline ; ce sont les rangées profondes des cellules du corps muqueux ; les plus superficielles ont disparu en même temps que la couche cornée.

L'escarre, *e*, est située au-dessous des vestiges du corps muqueux et est formée par le corps papillaire et la partie supérieure du derme, mortifiés. *Son siège est donc rigoureusement dermique.* Elle consiste en une masse nécrosée, où toute structure a disparu, ainsi que toute coloration nucléaire ; elle se colore, comme la croûte, en jaune par le picro-carminate.

L'escarre est séparée des parties sous-jacentes du derme en-

1. Voir plus loin (p. 440) l'observation complète ainsi que les résultats de l'autopsie.

core vivantes par un rempart épais de cellules embryonnaires, fortement colorées, *r*, constituant une sorte de ligne de démarcation entre le mort et le vif. Enfin au-dessous se voient le derme *d*, et le tissu cellulaire sous-cutané, infiltrés, d'une façon diffuse, par des cellules embryonnaires en très grande abondance et par un exsudat albumineux interstitiel (œdème inflammatoire aigu).

Telles sont les lésions anatomiques fondamentales, au niveau de l'escarre; étudions maintenant les données qui nous sont fournies par l'examen, à différents grossissements, de coupes présentant la double (ou triple) coloration, par le picro-carminate d'ammoniaque et la méthode de Gram. Pour peu que les coupes portant sur l'escarre soient épaisses, elles présentent, quand elles ont été traitées par la méthode de Gram, une coloration intense, d'un bleu foncé presque noir, identique à celle que prend la couche cornée de l'épiderme, et tellement opaque que tout détail disparaît. Il importe donc d'avoir des coupes très fines ; celles-ci, traitées par la méthode de Gram, se décolorent suffisamment par l'action prolongée de l'alcool absolu, et l'on obtient ainsi des images comme celle qui est reproduite dans la planche XIII, figure 3, qui représente, à un grossissement moyen, la coupe d'une portion de l'escarre centrale *e*, et de la croûte *c*, qui la coiffe. Cette croûte montre, emprisonnées dans l'exsudat coagulé qui la forme, des bactéridies charbonneuses en nombre assez restreint, mêlées à d'autres bactéries et à quelques micrococcus; mais, même dans la croûte, les bactéridies prédominent de beaucoup numériquement. Ces bactéridies, comme l'on peut s'en assurer à l'aide de forts grossissements, présentent leur aspect caractéristique ; quelques-unes cependant paraissent déformées, à contours un peu irréguliers, formes qu'elles présentent quand elles sont en voie de destruction régressive.

L'escarre (fig. 3, *e*) présente dans la masse homogène et privée de toute coloration nucléaire qui la constitue une infiltration bactéridienne extrêmement abondante et presqu'à l'état de pureté. Les bactéridies sont de dimensions variables, les unes très courtes, uniques ou articulées, les autres plus longues ; elles forment un feutrage extrêmement serré. Il en est qui sont coupées perpendiculairement à leur longueur ; elles apparaissent alors comme des points et pourraient être confondues, à un examen superficiel, avec des microccoccus. Cependant, de véritables micro-

coccus, en petit nombre, sont mêlés par places (à gauche de la figure) aux bactéridies, preuve qu'une invasion secondaire de bactéries communes commence déjà à se faire en certains points de l'escarre.

Là où les bactéridies sont de beaucoup le plus abondantes et en nombre extrême, c'est au niveau de la ligne de séparation de l'escarre d'avec le derme sous-jacent, là où existe ce rempart de cellules embryonnaires, fortement colorées par le carmin, dont il a été question plus haut. La figure I de la planche XIII est particulièrement instructive à cet égard ; elle reproduit l'aspect d'une coupe d'ensemble de la pustule maligne, examinée à un très faible grossissement (16 diamètres). La préparation a été traitée par la méthode de Gram, et tout ce qui est dessiné en bleu correspond à des foyers bacillaires (il est bien entendu qu'à ce faible grossissement les foyers abondants seuls sont visibles). Sur cette figure on se rend compte aisément que le point où l'infiltration bacillaire est de beaucoup la plus riche, est précisément la ligne de démarcation qui sépare l'escarre des parties encore vivantes du chorion.

Le derme sous-jacent à l'escarre et le tissu cellulaire sous-cutané ont leurs mailles distendues par un exsudat séro-albumineux extrêmement riche en leucocytes ; cette infiltration de cellules embryonnaires est diffuse ; elle n'est pas, comme dans la plupart des dermatites, particulièrement accusée au pourtour et dans le voisinage des vaisseaux. De même les bactéridies répandues à profusion dans le derme et le tissu cellulaire sous-dermique n'ont aucune connexion avec les vaisseaux sanguins ; les veines sont dilatées, par places il existe de petites hémorragies : *mais nulle part on ne constate de bacilles dans l'intérieur des vaisseaux sanguins*. La propagation et l'invasion bacillaire, à ce stade de la pustule maligne, s'effectuent exclusivement par les espaces lymphatiques et non par la voie sanguine.

Les grappes de vésicules adipeuses contenues dans le tissu cellulaire présentent une altération des plus nettes : on constate, dans la plupart de ces vésicules une disparition plus ou moins complète de la graisse qui les distend à l'état normal ; dans l'intérieur de leur enveloppe on trouve des cellules jeunes, embryonnaires, avides de carmin, provenant très probablement de la prolifération inflammatoire du protoplasma de la vésicule adipeuse.

C'est là une lésion signalée depuis longtemps dans les dermatites par M. Ranvier, et qui, dans la dermatite anthracique, est extrêmement accusée.

Les follicules des poils et les glandes sébacées opposent une résistance remarquable à l'invasion bacillaire. La figure 2 de la planche XIV permet de bien constater ce fait. Elle représente la racine d'un poil follet, à bulbe plein, avec la glande sébacée annexe : le follicule baigne littéralement dans un tissu farci de bactéridies : cependant on voit les bacilles s'arrêter net au niveau de la capsule fibreuse du follicule : en quelques points seulement, quelques bacilles, en petit nombre, ont réussi à s'insinuer entre les fibres de l'enveloppe fibreuse; aucun n'a pu pénétrer jusqu'à la gaine épithéliale du poil.

Les glomérules des glandes sudoripares logées dans le tissu cellulaire sous-cutané opposent la même résistance à la pénétration des bacilles; on voit ceux-ci cerner le glomérule et l'entourer par places d'une véritable couronne, mais aucun bacille ne peut être décelé dans l'intérieur de la glande.

B. *Lésions de la peau dans le voisinage immédiat de l'escarre centrale; formation des vésicules (ou escarres) satellites.* — Le corps papillaire, le derme et le tissu cellulaire sous-cutané présentent, au pourtour immédiat de l'escarre, l'œdème inflammatoire aigu, l'infiltration du tissu par des cellules embryonnaires et par des bactéridies qui viennent d'être décrits. La figure 1 de la planche XIV, *p*, *p*, montre quel degré peut atteindre la réplétion bactéridienne des papilles; celles-ci sont extrêmement allongées et élargies, remplies de leucocytes dont le noyau se colore bien, et surtout de bactéridies tellement nombreuses que les papilles paraissent formées presque exclusivement par un feutrage serré de bacilles. Le derme proprement dit et le tissu conjonctif sous-cutané sont également, quoiqu'à un degré moindre, infiltrés de leucocytes et semés de bactéridies, qui çà et là s'accumulent en traînées dans les espaces lymphatiques ou en amas en forme de broussailles.

L'épiderme qui recouvre le corps papillaire au pourtour de l'escarre centrale est sain sur sa plus grande étendue. Les bacilles qui remplissent les papilles s'arrêtent en général au niveau des cellules profondes du corps muqueux de Malpighi. Les cellules

malpighiennes présentent leur ordonnance et leur aspect normal; par places, cependant, un certain nombre de ces cellules présentent une dilatation vésiculaire du protoplasma, avec formation de vacuoles, rappelant l'altération cavitaire décrite par M. Leloir dans les processus inflammatoires de l'épiderme. Çà et là aussi (pl. XIV, fig. 1, *a*, *a*, *a*), on voit un certain nombre de bactéridies charbonneuses qui commencent à s'insinuer entre les couches profondes des cellules du corps muqueux. C'est l'ébauche de l'invasion de l'épiderme par les bactéridies, invasion que l'on peut étudier à l'état de fait accompli sur d'autres points de la préparation (fig. 1, *p'*).

A cet endroit, on aperçoit une papille très élargie et absolument distendue par des bactéridies; au sommet de la papille, la couche épidermique a été envahie et détruite par les bactéridies, et la papille est coiffée par une petite escarre *e* qui se colore en bleu noir par le violet de gentiane, comme les cellules cornées de l'épiderme, dont elle paraît à première vue constituer un simple épaississement; en réalité, elle est formée par des débris morts de l'épiderme et un feutrage extrêmement serré de bactéridies. On voit donc que dès que les bactéridies, émergeant de la papille, ont forcé la barrière opposée par le revêtement épidermique et ont envahi le corps muqueux de Malpighi, elles amènent une mortification rapide de l'épiderme et la formation de véritables escarres microscopiques comme celle qui est représentée en *e* dans la figure 1 de la planche XIV. C'est par ce mécanisme que l'escarre centrale s'étend à la périphérie. C'est par ce mécanisme aussi que prennent naissance les escarres satellites plus grandes et visibles à l'œil nu qui entourent l'escarre centrale, et dont une est représentée en *v* dans la figure 1 de la planche XIII. A un grossissement plus considérable, il est aisé de voir que cette escarre résulte de la confluence de plusieurs escarres microscopiques dues à l'effraction du revêtement malpighien d'un certain nombre de papilles par les bactéridies, et à la mortification rapide de l'épiderme et du corps papillaire sous-jacent qui en est la conséquence. Le plus souvent, le processus s'accompagne d'un travail de vésiculation soulevant la couche cornée de l'épiderme au-dessus de l'escarre; c'est ainsi que se forment les vésicules secondaires qui bordent l'escarre centrale.

C. *OEdème charbonneux.* — La peau présentait sur une très grande étendue, au pourtour de la pustule maligne, l'infiltration œdémateuse gélatiniforme, caractéristique, rappelant tout à fait l'œdème gélatineux que l'on voit se former, au point d'inoculation, chez les lapins ou les cobayes auxquels on inocule le charbon sous la peau. Des coupes pratiquées sur la peau ainsi altérée montrent une infiltration considérable du tissu cellulaire sous-dermique par un exsudat albumineux et par des leucocytes. On y trouve aussi des bactéridies, rares par place, par place plus abondantes et réunies en amas; elles sont remarquables par leur grande longueur. Dans l'œdème charbonneux de l'homme, et ainsi que cela s'observe encore mieux, dans celui des rongeurs, les bactéridies acquièrent donc des dimensions plus grandes qu'au niveau de la pustule ou dans le sang, et présentent un commenement d'allongement filamenteux. Les bactéridies se rencontrent exclusivement dans le tissu cellulaire lâche sous-dermique; le *chorion et le corps papillaire n'en renferment point.* Il y a là un contraste avec ce qui se passe au niveau et dans le voisinage immédiat de la pustule, où la végétation bacillaire est surtout intense dans le derme et le corps papillaire.

Telles sont les particularités que nous révèle l'examen de cette pustule maligne; cette étude nous renseigne d'une façon plus précise que cela n'a été fait jusqu'ici sur la topographie exacte des bacilles et sur les lésions histologiques qu'ils provoquent; mais il faut reconnaître cependant que ce fait ne permet pas de décider quelle est la lésion *initiale* de la pustule maligne, et si cette lésion, à l'origine, est épidermique ou dermique. Davaine qui, comme nous, avait examiné une pustule âgée de trois jours, dit n'avoir constaté dans ce cas que des lésions du corps muqueux, et depuis son travail on s'accorde généralement à admettre que la pustule maligne débute d'emblée par une vésicule. Remarquons toutefois que la technique employée par Davaine (action de la potasse caustique) était assez primitive, et qu'elle ne permettait pas une analyse anatomique bien fine des lésions; dans notre cas, où il s'agit également d'une pustule maligne ayant trois jours de date, le siège de l'escarre était au contraire nettement dermique. Il faudrait l'examen de pustules plus jeunes encore pour résoudre le problème, et établir si la lésion à son début est vésiculeuse ou papuleuse.

L'expérimentation jusqu'à présent n'a pu davantage nous éclairer sur ce point. La pustule maligne est une lésion propre à l'homme et qui ne s'observe pas, avec ses caractères particuliers, chez les animaux. Davaine a essayé de la reproduire expérimentalement chez le cobaye, en provoquant sur la peau de cet animal une vésicule à l'aide d'une brûlure par un fer chauffé, et en introduisant dans la vésicule ainsi obtenue du sang charbonneux; l'animal mourait du charbon, mais sans présenter, au lieu d'inoculation, une lésion comparable à la pustule maligne. J'ai moi-même fait plusieurs tentatives analogues, en piquant très superficiellement la peau rasée de lapins et de cobayes avec la pointe d'une lancette chargée de sang charbonneux; en opérant ainsi, ou je n'obtenais aucun résultat, ou l'animal périssait du charbon en présentant au point d'inoculation l'œdème gélatiniforme bien connu et qui ne rappelle en rien la pustule maligne.

III

Voici, comme complément de cette note, l'observation du malade et les résultats fournis par l'autopsie.

Louis Q..., âgé de 39 ans, aplatisseur de cornes. Le 8 juillet 1877, à sept heures du matin, il se sentit piqué au côté gauche du cou par un éclat de corne; il ressentit dans la journée une démangeaison assez vive au point piqué. Le lendemain, il y constata « un petit bouton rouge »; aucune modification de l'état général; il continua à travailler. Pendant la nuit, il éprouva une sensation de cuisson intense et, le surlendemain, l'œdème commença à apparaître.

Le 11 au matin, l'œdème a beaucoup augmenté; en descendant de son lit, il éprouve une menace de syncope; il entre à l'hôpital où l'on constate les signes locaux mentionnés plus haut (p. 433). Le malade est très abattu; il éprouve une soif vive; la température axillaire est de 38°. M. Peyrot pratique l'extirpation de la pustule; la plaie est pansée à l'iodoforme. Toutes les heures, on pratique un certain nombre d'injections hypodermiques de teinture d'iode étendue d'eau dans la région œdématiée.

Le 12, le malade est très prostré, la température est au-dessous de la normale, 36°; sueurs froides continuelles; pouls filiforme; urine albumineuse; il meurt dans le collapsus, avec une température axillaire de 35° 5, à six heures du soir, quatre jours après le début de la maladie.

Du sang avait été prélevé par des piqûres au doigt à plusieurs reprises, quelques heures avant la mort; étalé sur des lamelles et coloré par les procédés habituels, on ne put y déceler la présence de bactéridies.

Je pratiquai l'*autopsie*, le lendemain 13 juillet, à 10 heures du matin, 16 heures après la mort.

Rigidité cadavérique peu accusée. Pas de putréfaction. A l'incision des téguments du cou et du thorax on constate un œdème gélatineux, tremblotant, qui s'étend, à droite, *jusqu'à la crête de l'os iliaque*. Les muscles pectoraux et intercostaux sont également infiltrés; enfin cette infiltration gélatiniforme se propage jusque sur le tissu cellulaire du médiastin antérieur. Pas d'épanchement pleural; quelques cuillerées de sérosité dans le péricarde. Le sang du cœur est noir, diffluent. Poumons congestionnés à la base et à la partie postérieure, mais sans noyaux apoplectiques. Rate assez molle, à peine augmentée de volume; poids : 160 grammes; la coupe de l'organe est brun noirâtre.

La muqueuse de l'estomac est pâle, *sans trace* d'ulcération ou d'ecchymose.

L'intestin grêle, à sa face externe, est rouge, congestionné, et présente par places de petites ecchymoses sous-séreuses.

L'intestin développé et ouvert n'offre rien d'anormal dans ses portions supérieures; mais vers la partie moyenne du jéjunum on voit disseminées, sur la muqueuse, de *petites saillies rouges d'aspect hémorragique, dont la dimension varie depuis celle d'une tête d'épingle jusqu'à celle d'une lentille*; il en existe à peu près une quinzaine jusqu'à l'extrémité inférieure de l'iléon. Les plaques de Peyer sont nettement dessinées, mais non infiltrées; les ganglions mésentériques sont normaux. Gros intestin normal. Reins d'apparence normale, fermes, se décortiquant difficilement. Foie mou, de couleur brun jaunâtre.

Des lamelles faites au moment de l'autopsie avec le sang recueilli avec pureté dans le cœur, et colorées par le violet de gentiane, révélèrent la présence des bacilles caractéristiques, mais en très petit nombre. Une parcelle de la pulpe de la rate, étalée sur une lamelle et colorée, en décèle également, en nombre un peu plus considérable.

Du sang du cœur, semé dans des tubes de bouillon gélatinisé, donna la culture caractéristique; cette culture inoculée sous la peau à deux cobayes les fit périr du charbon type.

De l'urine avait été recueillie avec pureté dans la vessie avec une pipette effilée stérilisée; on l'y laissa séjourner pendant deux jours à la température du laboratoire; au bout de ce temps, elle se montra remplie de longs filaments caractéristiques : l'urine renfermait donc des bactéridies.

Des fragments de rein, de rate et de foie furent durcis dans l'alcool absolu; des coupes y furent pratiquées ultérieurement et colorées par la méthode de Gram. Dans tous ces organes, on put ainsi mettre en évidence la présence de bactéridies, mais en très petit nombre.

Ce cas présente plusieurs particularités instructives. Le malade a été enlevé en quatre jours, et la gravité et la marche si rapide des accidents contrastent avec le petit nombre de bacilles rencontrés dans le sang et dans les organes. On ne sau-

rait évidemment invoquer ici, pour expliquer la mort, l'invasion du sang par les bactéridies ni leur pullulement dans les organes, ainsi que cela s'observe dans le charbon des moutons ou des rongeurs, et parfois aussi chez l'homme. Mais si l'on tient compte de l'œdème charbonneux énorme qui s'est développé chez cet homme, et qui s'étendait depuis le cou jusqu'à la crête de l'os iliaque, on sera moins surpris de l'acuïté et de la malignité du cas. Il ne paraîtra pas trop téméraire de supposer que, dans cet immense foyer *local* de végétation bacillaire, un poison a pu être sécrété, dont l'absorption a provoqué chez cet homme l'ensemble des phénomènes auquels il a succombé, et qui rappellent de si près certaines intoxications, celle par la digitale ou la nicotine, par exemple. Ces symptômes, en effet, étaient surtout ceux de l'algidité et du collapsus; l'abaissement terminal de la température a été, chez ce malade, particulièrement remarquable. C'est un nouveau fait à l'appui de l'opinion émise par M. Verneuil, pour qui les formes les plus graves du charbon sont précisément celles où la fièvre fait défaut ou est à peine marquée.

L'absence presque complète de lésions stomacales et intestinales est aussi à relever. On sait, en effet, que très fréquemment, dans les cas de pustule maligne mortelle, on trouve à l'autopsie des lésions ulcéreuses toutes spéciales et très frappantes de la muqueuse gastro-intestinale, dues à des foyers métastatiques bacillaires : j'en ai publié, il y a quelques années, un exemple très net [1]. Rien de semblable dans le cas actuel; toutefois la muqueuse de l'intestin grêle présentait de petites saillies d'aspect ecchymotique, dont quelques-unes commençaient à s'ulcérer à leur sommet. En pratiquant des coupes de l'intestin, au niveau de ces saillies, j'ai pu y déceler par la coloration la présence, dans le tissu de la muqueuse, de nombreuses bactéridies. Il n'est pas douteux que, si le sujet avait survécu plus longtemps, ces foyers bactéridiens auraient pu se développer et auraient donné naissance aux lésions pustulo-gangréneuses de l'intestin et de l'estomac qui ont été décrites dans certains cas de pustule maligne mortelle chez l'homme. Le cas actuel est précisément instructif, parce qu'il nous met à même de surprendre ces lésions intestinales tout à fait à leur début.

1. Straus, *Cas de charbon mortel.* (*Arch. de Physiol.* 1883, t. I, 298.)

Explication des figures des planches XIII *et* XIV.

Les dessins ont été faits à la chambre claire. — Vu les grandes dimensions du *bacillus anthracis*, les préparations ont été étudiées et dessinées à de faibles et moyens grossissements et avec des objectifs secs.

PLANCHE XIII.

Fig. 1. Coupe d'ensemble portant sur le milieu de l'escarre centrale et sur le milieu d'une vésicule satellite déjà arrivée au stade d'escarre. Colorée par le procédé de Gram. Très faible grossissement (obj. 00, oc. 1 de Vérick).

c. Croûte formée par un exsudat coagulé, sus-épidermique.

m. Vestiges du corps muqueux de Malpighi.

e. Escarre à siège dermique recouverte de quelques rangées de cellules du corps muqueux.

p. Portion de peau *relativement* saine, avec son revêtement épidermique complet et son corps papillaire, séparant l'escarre centrale de l'escarre satellite.

v. Vésicule satellite (ou mieux escarre satellite).

Les parties colorées en violet représentent *uniquement* des foyers d'infiltration bacillaire; étant donnée la faiblesse du grossissement, on se rend compte de l'abondance de cette infiltration.

Fig. 2. Coupe de la pustule maligne passant par le milieu de l'escarre. Coloration par l'hématoxyline de Ranvier; faible grossissement.

c. Croûte formée par un exsudat amorphe, coagulé, située au-dessus des vestiges du corps muqueux de Malpighi, *m.*

e. Escarre, située au-dessous de la couche de Malpighi, occupant le corps papillaire et la partie supérieure du derme.

r. Rempart de cellules embryonnaires séparant la partie mortifiée du derme de la partie encore vivante.

d. Infiltration diffuse du derme par des cellules embryonnaires (œdème inflammatoire).

gg. Glandes sébacées.

Fig. 3. Portion de l'escarre représentée figure 2, colorée par le procédé de Gram; moyen grossissement (obj. 4, oc. 2, Vérick).

c. Croûte formée par un exsudat coagulé, emprisonnant des bactéridies charbonneuses mêlées d'autres bactéries et de micrococcus.

e. Escarre; le tissu dermique nécrosé a un aspect homogène, il est privé de toute coloration nucléaire; il est farci de bactéridies; par places quelques groupes de micrococcus, peu abondants.

PLANCHE XIV.

Fig. 1. Coupe de la peau dans le voisinage immédiat de l'escarre centrale (ce point est représenté par la lettre *p* dans la vue d'ensemble, pl. XIII

fig. 1). Préparation colorée par la méthode de Gram, après coloration préalable par le picro-carminate. Moyen grossissement.

p.p. Papilles remplies de bacilles et de cellules embryonnaires.

Les cellules épidermiques qui revêtent ces papilles ne sont pas envahies, sauf en quelques points, *a*, *a*, *a*, où l'on voit quelques bactéridies erratiques interposées entre les cellules épidermiques.

p' Papille extrêmement élargie par l'infiltration bactéridienne et nucléaire. Au sommet de cette papille, la barrière opposée par le revêtement épidermique a été forcée : les bacilles ont détruit la couche de Malpighi. L'élargissement de la bande bleu noir en *e* indique la mortification de cette couche qui se colore alors par le violet de gentiane comme les cellules de l'épiderme corné; c'est une escarre microscopique.

Fig. 2. Elle est destinée à montrer les rapports qu'affectent les bacilles avec l'appareil pilo-sébacé. Coloration par le procédé de Gram après l'action du picro-carminate ; moyen grossissement.

p. Racine d'un poil follet.

c. Enveloppe fibreuse du follicule pilo-sébacé; les bactéridies sont arrêtées par elle; par places seulement, on voit quelques bacilles qui y ont pénétré.

gs. Glande sébacée; les bacilles s'arrêtent net au pourtour de la glande.

DE L'ACTION DE LA LUMIÈRE ET DE L'AIR

SUR LES SPORES DE LA BACTÉRIDIE DU CHARBON,

Par E. ROUX.

L'étude de l'action des agents naturels, tels que l'air et la lumière, sur les microbes, est d'un grand intérêt parce que cette action s'exerce sans cesse autour de nous et qu'elle joue un rôle hygiénique important, souvent à notre insu. Plusieurs expérimentateurs se sont attachés à montrer l'influence de la lumière sur les organismes microscopiques et sur leurs germes. Une revue critique des travaux faits sur ce sujet a été présentée dans le n° 2 de ces Annales, avec une compétence particulière, par M. Duclaux, qui aux résultats des expériences de MM. Downes et Blunt, Tyndall, Jamieson, Gladstone et Tribes, Arloing, pouvait joindre ceux de ses propres recherches.[1]

L'étude de MM. Downes et Blunt ne porte pas sur un microbe spécial : ces savants se sont contentés de montrer qu'il n'y avait aucun développement de micro-organismes dans des tubes contenant un liquide minéral sucré et portés à l'étuve après un temps d'insolation suffisant. Cependant le liquide insolé n'avait rien perdu de ses qualités nourricières, les germes qu'il contenait avaient donc été tués. Toutefois cette action destructive de la lumière ne s'exerce plus si les germes exposés sont maintenus dans le vide.

Les recherches de M. Duclaux ont été faites sur des microbes définis et bien étudiés ; il a examiné l'influence de la lumière solaire sur les organismes à spores et sur les micrococcus soit à l'état sec, soit dans un liquide de culture ; les résultats qu'il a obtenus montrent l'action hygiénique de la lumière ; ils ont un caractère général et pratique ; nous renvoyons le lecteur aux

1. *Annales de l'Institut Pasteur*, n° 2, p. 88.

conclusions que donne M. Duclaux dans le nº 2 de ces Annales [1].

M. Arloing [2] a examiné l'action de la lumière sur un microbe pathogène, la bactéridie du charbon. Dans ce cas, aux modifications produites par la lumière sur la vitalité de la bactéridie s'ajoutent celles apportées dans sa virulence. L'étude de l'influence de la lumière sur les spores du charbon nous intéresse d'autant plus, qu'à la surface des fosses où on a enfoui des animaux charbonneux et sur le sol des *champs maudits* des pays à sang de rate, les germes de la bactéridie sont exposés à l'air et au soleil. Ce travail touche donc à l'étiologie du charbon. Parmi les résultats intéressants obtenus par M. Arloing, un est inattendu, à savoir : que le soleil de l'été supprime plus rapidement la végétabilité des spores, que celle du mycélium.

Les essais que nous exposons ici sur l'action de la lumière et de l'air sur les spores du bacillus anthracis sont la suite naturelle de ceux que nous avons publiés dans le nº 8 de ces Annales sur l'action de la chaleur et de l'air sur les germes du même organisme. Nous avons suivi la même marche et employé le même dispositif expérimental pour séparer l'influence de l'air de celle de la lumière.

Les spores employées dans le cours de ces expériences venaient toutes d'une même culture de sang charbonneux dans l'humeur aqueuse de l'œil du bœuf. Elles étaient vieilles de 10 jours, et résistaient pendant plus de 10 minutes à la température de 95°. Dans un tube à essai stérilisé, on dépose une goutte du liquide de culture riche en germes et devenu presque absolument limpide. Ce liquide a été préalablement chauffé 10 minutes à 70° pour tuer les bactéridies filamenteuses qui pourraient encore y subsister. Ces tubes fermés à la lampe [3] sont exposés au soleil en même temps que des tubes effilés [4] fermés aux deux bouts et complètement remplis du même liquide. La spore de la bactéridie est ainsi en suspension dans le milieu où elle s'est formée, milieu épuisé dans lequel elle ne saurait germer; dans le tube à essai elle est en présence d'un volume notable d'air (20^{cc} environ) tandis que dans le tube effilé elle en est complètement privée.

1. Voir aussi Duclaux, Comptes rendus. Académie des sciences, t. C et CI.
2. Arloing. *Archives de physiologie*, 1886, 1er semestre, p. 209.
3. Voir la fig. II D., nº 8 de ces Annales, p. 396.
4. Voir la fig. I B., nº 8 de ces Annales, p. 394.

Ces tubes sont exposés pendant le même temps au soleil de juillet. Ils sont librement suspendus à l'air par une ficelle ; on évite de les placer sur un support ou de les appuyer contre un mur pour qu'ils ne s'échauffent pas trop. La température à l'intérieur des tubes n'a pas dépassé 39° par le plus radieux soleil de juillet. On retire en même temps un tube à air et un tube fermé ; dans le premier on ajoute un peu de bouillon nutritif et on le porte à l'étuve à 37° après l'avoir refermé. Les germes contenus dans le tube fermé sont puisés au moyen d'une pipette effilée et ensemencés dans le même bouillon nutritif, mis à 37°.

En opérant ainsi, on voit que la vitalité des spores se conserve à l'air pendant un temps assez long qui varie suivant l'intensité du soleil. Dans une expérience, les germes ne poussaient plus après 30 heures d'insolation, dans un autre ils étaient morts après 29 heures. La résistance la plus longue observée a été de 54 heures.

Quant aux spores insolées à l'abri de l'air, elles restent vivantes pendant des temps beaucoup plus longs. Après 83 heures d'insolation, elles donnaient une belle culture, alors qu'exposées à l'air dans les mêmes conditions, elles périssaient en moins de 30 heures.

Les résultats de ces expériences sont tout à fait d'accord avec ceux de MM. Downes, Blunt et Duclaux, c'est-à-dire qu'ils montrent que l'action de la lumière est liée à celle de l'oxygène. La lumière, comme la chaleur, favorise l'action de l'air, et quand celui-ci est absent, les spores sont modifiées bien plus lentement.

Nous ne pouvons que répéter ici que ce que nous disions dans notre précédent mémoire, à savoir que la résistance des spores est variable suivant les conditions dans lesquelles elles se sont formées, et que dans une même culture chaque germe a pour ainsi dire une résistance qui lui est particulière.

Les faits que nous venons de rapporter paraissent, au premier abord, en contradiction avec ceux observés par M. Arloing. Cet habile expérimentateur expose aux rayons solaires des germes de bacillus anthracis en suspension dans un bouillon de culture contenu dans des flacons où l'air peut pénétrer. Après des temps variables, il porte les flacons insolés à l'étuve. Il a ainsi

observé que, par le soleil de juillet, il suffisait d'un temps d'exposition qui ne dépasse pas deux heures, pour qu'aucune germination ne se produise dans la suite. Il en a conclu que les spores avaient été tuées par l'insolation. Au contraire de ce que l'on pouvait supposer, la bactéridie filamenteuse résiste, dans les mêmes conditions, beaucoup plus longtemps que la spore. De sorte que la spore, qui est la forme de durée de la bactéridie, qui n'est tuée ni par une température de 95°, ni par l'acide carbonique, ni par l'alcool absolu, qui résiste à beaucoup de substances antiseptiques, serait tout à fait fragile devant les radiations solaires. Pour expliquer ce fait si inattendu, MM. Nocard et Straus ont supposé qu'à la température de l'insolation la spore commençait à germer, et que l'action du soleil tuait bientôt le jeune bacille plus délicat que la bactéridie adulte. A l'appui de cette manière de voir, M. Straus imagina d'exposer au soleil les spores en suspension dans un milieu impropre à leur germination, dans l'eau distillée par exemple. Dans ce liquide inerte, les germes résistèrent de longues heures au soleil et pullulèrent. quand on les reporta dans un bouillon approprié. A l'expérience de M. Straus, M. Arloing en opposa une autre qui consiste à exposer les spores à la lumière électrique dans un milieu de culture refroidi par la glace, de façon à les maintenir à une température assez basse pour que leur germination soit impossible. Dans ces conditions où aucun bacille naissant n'avait subi l'action de la lumière, le bouillon ne se peuplait pas quand on le laissait à l'étuve. Il paraissait donc légitime de conclure que les germes étaient morts sous l'action des rayons lumineux.

On remarquera que les expériences que nous avons rapportées plus haut sont tout à fait différentes de celles de M. Arloing. Lorsque les spores du bacillus anthracis sont mises au soleil dans un bouillon de culture exposé à l'air, elles ont à subir et l'action de la lumière et celle de l'air. Le milieu au sein duquel elles se trouvent est lui-même modifié par le soleil et l'air, et les changements qui se font en lui sous cette double influence peuvent le rendre moins propre à la nutrition de la bactéridie. Nous savons, en effet, depuis les travaux de M. Duclaux[1], que l'oxydation des matières organiques

1. *Annales de l'Institut Agronomique*, 1886.

est très active à la lumière. Les conditions de l'expérience, ainsi conçue, sont donc assez compliquées. Il faut faire la part de chacune de ces influences diverses.

Exposons en même temps au soleil et côte à côte des flacons à culture contenant : les uns du bouillon nutritif pur, les autres du bouillon nutritif, plus des spores de bactéridies [1]. Toutes les heures, retirons un flacon de chaque espèce ; celui qui ne contient que du bouillon pur est ensemencé avec des germes, et mis à l'étuve en même temps que le bouillon qui contient déjà des spores en suspension. En général, après deux heures d'exposition en plein soleil, les flacons qui contiennent à la fois les germes et le liquide nutritif ne se peuplent pas, quand on les met à l'étuve. Dans ceux qui renferment le bouillon insolé pendant le même temps, et auquel on ajoute les spores seulement avant de les porter à l'étuve, il y a le plus souvent culture. Mais si l'insolation a été prolongée 3 ou 4 heures, le bouillon pur ne laisse plus germer les spores qu'on y sème. Sous l'action du soleil et de l'air, il s'est produit, dans le milieu nutritif, un changement chimique qui arrête l'évolution des germes. Les spores, cependant, ne sont pas tuées ni après deux heures, ni même après sept heures d'exposition au soleil ; il suffit, en effet, de les puiser dans le milieu insolé où elles ne poussent pas, et de les semer dans le même liquide qui n'a pas été mis à la lumière, pour qu'elles donnent une culture avec des germes. La germination sera d'autant plus retardée que les spores auront été ensoleillées plus longtemps, ou qu'elles seront restées plus longtemps en contact avec le bouillon modifié par le soleil et l'air.

Si, dans le bouillon insolé qui ne permet plus aux spores de germer, on sème, non plus des spores charbonneuses, mais de la bactéridie filamenteuse (une trace de sang charbonneux par exemple), celle-ci y pullule abondamment. La modification du milieu qui était suffisante pour arrêter l'évolution de la spore, n'est pas assez profonde pour entraver celle des bacilles déjà formés. Cette particularité donne l'explication de l'anomalie signalée par M. Arloing, à savoir que le mycélium de la bactéridie résiste mieux au soleil que les germes [2]. Elle nous fait com-

1. Le bouillon employé est du bouillon de veau légèrement alcalin, très peu coloré, fait avec une partie de viande et deux parties d'eau. La couche de liquide sur le fond du flacon a une épaisseur de cinq millimètres environ.

2. A cette raison il faut en ajouter une autre déj« donnée par M. Duclaux,

prendre aussi pourquoi MM. Downes et Blunt trouvaient que les qualités nourricières de leur liquide insolé n'étaient pas changées, puisqu'il se troublait, quand ils l'ensemençaient directement. Enfin, elle nous donne à penser que le développement d'un microbe virulent, dans le corps d'un animal, pourra être empêché, si le virus y est introduit à l'état de germes, tandis qu'il y aurait pullulé, s'il y avait pénétré à l'état adulte. Dans le cas qui nous occupe, la spore ne peut surmonter les conditions défavorables du bouillon insolé, tandis que la bactéridie mycélienne s'accommode fort bien du même milieu, ce qui fait qu'elle paraît avoir résisté au soleil plus longtemps que la spore.

Le bouillon exposé au soleil se décolore bientôt. Les modifications qu'il éprouve sont dues à une oxydation activée par la lumière. La preuve que l'oxygène joue un rôle important est facile à donner. Il suffit, en effet, d'exposer au soleil, par comparaison, le même bouillon nutritif ensemencé avec des spores de bacille du charbon dans un vase de culture où l'air a accès, et dans un tube complètement rempli fermé à ses extrémités. Après qu'ils ont subi l'action du soleil pendant le même temps, on porte à l'étuve le flacon et le liquide contenu dans le tube fermé. Le bouillon contenu dans ce dernier est transvasé dans un flacon aéré pour que la culture de la bactéridie soit possible. Les spores insolées avec le bouillon soustrait à l'action de l'air ont conservé leur vitalité et germent encore facilement dans le milieu même qui a été au soleil avec elles, alors que celles qui ont subi à la fois l'action de la lumière ne pullulent pas.

De même, du bouillon en tube fermé ou dans une atmosphère d'acide carbonique peut rester de longues heures au soleil sans que les spores de bactéridies qu'on y sème ensuite cessent d'y croître. Il suffit au contraire de quelques heures d'insolation au contact de l'air pour que le même bouillon devienne impropre à la germination des spores. Aussi n'est-il pas indifférent de se servir dans les expériences de vases de telle ou telle forme. Avec un flacon à culture où l'air a libre accès, où le bouillon chargé de spores est étalé sur le fond en faible épaisseur, il n'y a déjà plus de développement lorsqu'on le porte à l'étuve après deux

savoir que dans une culture de bactéridies filamenteuses, il n'y a pas d'oxygène en excès dans le liquide. Or nous venons de voir que c'est surtout l'oxygène qui agit sur les microbes.

heures d'insolation. Dans un tube à essai profond et presque rempli le bouillon, les spores pourront soutenir bien plus longtemps l'action du soleil sans que les qualités nourricières de l'un et la faculté végétative des autres soient sensiblement modifiées. L'air n'agit dans ce cas que sur une faible surface et pénètre lentement dans la profondeur.

L'oxydation qui rend le bouillon de culture impropre à la germination des spores porte très probablement sur les substances hydrocarbonées qu'il contient. M. Duclaux nous a appris en effet que ces matières s'oxydent très facilement au soleil et fournissent les mêmes produits que ceux qui sont formés par les microbes dans les fermentations. On conçoit que ces produits nouveaux apportent une entrave au développement des micro-organismes. L'énergie de leur action doit être plus grande sur certains microbes que sur d'autres, et un milieu qui, après insolation, ne convient pas à tel organisme en nourrira très bien un autre. Un point sur lequel il convient d'insister, c'est que la réaction du bouillon reste alcaline, et que s'il s'est formé des acides aux dépens des matériaux hydrocarbonés, l'alcali du bouillon suffit à les saturer.

Les substances susceptibles d'être ainsi transformées en produits nuisibles à la vie des microbes étaient en très petite quantité dans le bouillon que nous avons employé. On pourrait sans doute rendre ce bouillon beaucoup plus « antiseptique » par l'insolation, en y ajoutant des corps qui s'oxydent facilement à la lumière. Il nous a paru, en effet, que le bouillon de veau auquel nous ajoutions un peu de glucose était devenu, après exposition au soleil, plus défavorable à la germination des spores que le bouillon non sucré insolé pendant le même temps.

Un milieu de culture qui est devenu, sous l'influence du soleil, impropre à la germination des spores du charbon, peut après un certain temps reprendre ses qualités premières si on le garde à la lumière diffuse ou à l'obscurcité, soit que l'oxydation mise en train par la lumière solaire, s'étant continuée, ait fait disparaître les produits nuisibles, soit que de nouvelles réactions chimiques inverses, ou peut-être aussi l'évaporation, aient amené le même résultat. Il est probable que dans un milieu peu sensible à l'action de l'oxygène, un milieu albumineux par exemple, les spores de la bactéridie germeraient malgré l'insola-

tion et paraîtraient ainsi moins fragiles sous l'action du soleil.

Les spores qui restent, à l'étuve, sans germer, dans du bouillon insolé, conservent longtemps leur vitalité. Si on les reporte dans du bouillon ordinaire, elles germent et donnent de belles cultures. Même après 12 jours de séjour dans un bouillon insolé où elles ne pullulaient pas, elles n'étaient pas mortes. Elles se développent d'autant plus lentement qu'elles sont restées plus longtemps dans le bouillon modifié par le soleil et l'air.

Les cultures des spores qui ont subi l'action de la lumière solaire, à l'abri de l'air, ne paraissent pas avoir sensiblement perdu de leur virulence. Une culture de spores insolées, sans air, pendant 83 heures, tuait les lapins et les cobayes. Il en était de même pour une culture de spores soumises pendant 54 heures à l'influence du soleil et de l'air dans les conditions que nous avons précisées plus haut.

D'après M. Arloing [1] les bactéridies filamenteuses exposées au soleil et à l'air, au sein d'un milieu de culture, pendant un temps suffisant, perdent peu à peu de leur virulence. Les cultures issues de cette culture insolée ne tuent plus les cobayes et leur confèrent parfois l'immunité. C'est un exemple de la facilité avec laquelle on peut modifier la virulence des bactéridies filamenteuses à opposer à la résistance que les spores offrent à cet égard.

Que devient la virulence des spores qui sont restées longtemps dans du bouillon insolé où elles ne germent pas? Se comporte-t-elle comme la virulence des germes mis en contact avec un antiseptique? C'est une question sur laquelle nous reviendrons.

Les conclusions à tirer de cette étude sont : que les spores de la bactéridie du charbon résistent longtemps en milieu humide à la lumière du soleil;

Qu'elles sont tuées beaucoup plus rapidement quand elles sont exposées à l'action simultanée de l'air et de la lumière;

Que les bouillons de culture modifiés par l'oxydation sous l'influence de la lumière ne laissent plus germer les spores de la bactéridie alors qu'ils nourrissent très bien la bactéridie filamenteuse. Cette particularité a pu faire croire que la spore résistait moins à la lumière que la bactéridie mycélienne.

1. Arloing, *Archives de physiologie*, 1886, p. 232.

REVUES ET ANALYSES

Dr POWER. La scarlatine de lait à Londres, 1885. — Dr CAMERON. Observations sur une certaine maladie se produisant parmi les vaches au moment où leur lait disséminait la scarlatine. *Trans. of the epidemiological Society*, vol. 5, 1886. — Dr KLEIN. Rapport sur une maladie des vaches existant dans une ferme d'où la scarlatine a été distribuée avec le lait des vaches. — Du même. Étiologie de la fièvre scarlatine. *Proceedings of the royal Society*, vol. 42, 1887. — A. JAMIESON et A. EDINGTON. Observations sur une méthode de prophylaxie, et recherches sur la nature du contage de la fièvre scarlatine, *Brit. med. journ.*, 11 juin 1887. — A. EDINGTON. Nouvelle description du bacille de la scarlatine, *Id.*, 6 août 1887. — Dr LONGHURST. *Brit. med. journal*, 9 juillet 1887. — Dr W. SMITH. Sur le prétendu bacille de la scarlatine de MM. Jamieson et Edington. *Brit. med. journal*, 9 juillet 1887.

La scarlatine est un sujet constamment à l'ordre du jour en Angleterre, où cette maladie est à la fois plus fréquente et plus grave que chez nous. Après avoir en apparence sommeillé pendant quelque temps, la question a été tout récemment réveillée par un mémoire de MM. Jamieson et Edington.

Ce mémoire se compose de deux parties. La première, due à M. Jamieson, est une étude clinique sur une méthode de prophylaxie de la fièvre scarlatine. Cette maladie, on le sait, est surtout contagieuse à son dernier période, et il est par suite toujours sage d'isoler, dès l'origine, le malade qu'elle a atteint. Mais cela n'est pas toujours facile dans les familles nombreuses et étroitement logées, et M. Jamieson s'est proposé de trouver, en dehors de ce moyen, une pratique efficace pour empêcher la maladie de s'étendre. Il part de cette idée que les deux sources principales de contagion sont les exhalations de la bouche et de la gorge dans la première période, les squammes de la peau dans la dernière. Il recommande donc de désinfecter la gorge en la badigeonnant fréquemment avec une solution d'acide borique dans la glycérine, de baigner le malade chaque jour, et d'appliquer, soir et matin, sur toute la surface de son corps, y compris la tête, une onction faite avec de l'acide phénique et du thymol, mélangés à de la vaseline et à de l'onguent simple.

On pourrait objecter que l'urine, dans la néphrite scarlatineuse, le pus de suppuration des glandes cervicales, les sécrétions mucopurulentes du nez ou des oreilles peuvent, lorsque ces complications se présentent, devenir aussi des sources de contagion. Mais M. Jamieson répond, avec raison, que

ce sera déjà bien quelque chose d'empêcher la contagion des cas bénins, et il a la confiance que sa méthode en est capable.

Les observations cliniques dont il appuie son dire sont assez nombreuses et assez probantes pour que cette méthode soit mise à l'essai, mais, comme toutes les observations cliniques, elles sont incapables d'asseoir ses conclusions sur une base scientifique sérieuse. Il en a eu conscience, et autant pour combler cette lacune, que pour savoir si l'expérience ne confirmerait pas certaines idées qui lui étaient venues sur le caractère aérobie du microbe de la scarlatine, et sur une sorte de maturation qu'il subirait dans les couches superficielles et squammeuses de la peau, il a demandé à M. Edington d'entreprendre l'étude de ce sujet au point de vue microbiologique. Nous pouvons dire tout de suite de ce second travail ce que nous venons de dire du premier. Il ne fournit que des probabilités, mais point de preuves. Il se peut que le *bacillus scarlatinæ* de M. Edington soit le bacille de la scarlatine. Il se peut qu'il n'ait aucune relation avec cette maladie. Il n'est pas hors de propos de rechercher les causes de cette incertitude, résumant un travail long et soigneux. Les difficultés du sujet y sont pour beaucoup, la méthode y est pour quelque chose. Voyons comment.

L'idée la plus naturelle, idée d'ailleurs d'accord avec la pratique de M. Jamieson, était de rechercher le microbe actif dans les desquammations de la peau, et, l'étude microscopique des squammes ne donnant rien de net, de tâcher de faire des cultures. C'est ici que les difficultés commencent. La surface de la peau est couverte de microbes inoffensifs, les gaines des poils et les orifices des glandes sudoripares en sont bondés. Si on stérilise, par un moyen quelconque, les couches superficielles, on risque de tuer le microbe actif. Si on ne stérilise pas, ou si on stérilise imparfaitement, on risque d'avoir des cultures impures. Après plusieurs essais, M. Edington s'arrête au moyen intermédiaire suivant :

On lave un membre, le bras ou la jambe, avec du savon phéniqué, et ensuite avec une solution à 2 0/0 d'acide phénique ; on l'enveloppe ensuite tout entier, jusqu'au-dessus du genou ou du coude, dans une feuille de coton stérilisée, qu'on assujettit avec un bandage. Après une période variable, du dix-neuvième au trentième jour après l'apparition de la fièvre, on fend la couche par-dessous, on l'enlève doucement; en appliquant contre un point de sa surface interne un tube de gélatine, on y fait tomber, au moyen de quelques secousses, des squammes adhérentes au coton, et on rapporte à l'étuve.

Il est clair que, sous cette couche de coton, les microbes de la scarlatine ont pu se multiplier, comme ils le font dans les portions non traitées, au moins d'après l'idée de M. Jamieson, mais il est clair aussi que les microbes de la peau, que le lavage initial a été impuissant à détruire, peuvent se multiplier aussi. Théoriquement, on ne voit pas ce qu'on gagne à cette disposition compliquée, et on se demande, involontairement, pourquoi M. Edington n'a pas poussé à bout les conséquences de son hypothèse. Si, comme il le pense, les microbes de la scarlatine viennent de l'intérieur, il n'y a aucun inconvénient à essayer de stériliser d'une façon complète une portion de la surface de la peau, du moment qu'on laisse à un nouvel épiderme le temps de se former sous l'abri protecteur du coton stérilisé. Un apport du microbe

de la scarlatine pourrait alors venir coloniser cette surface rendue stérile, et permettre de l'isoler dans les cultures qui en proviendraient. Seulement, il faudrait alors renoncer à intéresser tout un membre dans l'opération. Mais il n'y a aucun avantage à opérer sur d'aussi vastes surfaces.

Quoi qu'il en soit de cette méthode, qui ne vaut peut-être pas mieux que l'autre, mais qui, étant dans la logique des hypothèses faites, méritait peut-être d'être essayée, M. Edington trouve, ainsi qu'il fallait s'y attendre, dans ses tubes de culture, plusieurs espèces qu'il sépare par les procédés usuels. Parmi les microbes qu'il a trouvés, il y en a dont l'inoculation à des animaux ne donne aucun résultat, et dont nous passons d'autant plus volontiers les noms sous silence que ces noms sont provisoires. Nous ne retiendrons que celui du *bacillus scarlatinæ*, que M. Edington regarde comme spécifique de la scarlatine.

Ce dernier est un bâtonnet mobile ayant 0,8 μ d'épaisseur et 1,2-2,5 μ de longueur, développé d'ordinaire en chaînes, couvrant le bouillon d'une couche flottante assez résistante. Il liquéfie rapidement la gélatine. Il coagule le lait, puis redissout le coagulum ; il fournit donc de la présure et de la caséase. On l'a rencontré dans *tous* les tubes ensemencés avec les squammes après la troisième semaine de la maladie, jamais avant. On l'a aussi rencontré dans tous les tubes ensemencés avec une goutte de sang de scarlatine pris à l'extrémité du doigt, à la condition de le prendre avant le troisième jour de la fièvre, jamais après. Voilà évidemment deux faits très intéressants, s'ils se confirment. Ils nous rappellent ces microbes, déjà nombreux, que l'on peut bien inoculer par le sang, mais qui n'y restent guère et se localisent dans les tissus pour y poursuivre leur évolution. Notons en outre que ces propriétés découvertes par M. Edington à son bacille sont tout à fait d'accord avec les idées théoriques que M. Jamieson s'était faites à son sujet.

Mais ces preuves de spécificité ne sont évidemment pas suffisantes. Avoir rencontré ce bacille à la surface de la peau ne prouve pas grand'chose. On dirait à M. Edington que son bacille est banal, on prétendrait même que c'est un *bacillus subtilis*, qu'il serait fort empêché, d'après les faits contenus dans son premier mémoire, et même dans son second, consacré à peu près exclusivement à cette étude, de repousser cette assimilation. Il peut sembler au premier abord plus probant qu'on l'ait rencontré dans le sang des scarlatineux. Mais on sait depuis longtemps, et Lœffler, dans ses recherches sur la diphtérie, l'a prouvé de nouveau, qu'il y a souvent des microbes étrangers, des streptococcus, dans le sang des malades morts de la scarlatine, et l'état de la gorge dans cette maladie permet de comprendre cette pénétration facile de germes étrangers. Les complications de la scarlatine, ses suites souvent inguérissables proviennent peut-être en partie de cette source. Cette découverte du bacille de la scarlatine dans les squammes et dans le sang ne fournit donc pas un argument probant.

Voyons, ce que disent les expériences d'inoculation. Sur les lapins, on n'a, au point piqué, qu'un érythème d'autant plus prononcé que l'animal est plus vieux ; puis survient au bout de deux à cinq jours une belle desquammation. La température de l'animal inoculé s'élève un peu, il reste triste quelques jours, mais il ne meurt pas. On peut retrouver le bacille dans son sang.

Avec le cochon d'Inde, mêmes résultats; la desquammation est seulement plus abondante.

La structure de la peau de ces animaux est si différente de celle de l'homme qu'on ne peut tirer grand'chose de ces expériences. M. Edington a eu recours aux veaux et en a inoculé deux. L'un d'eux est mort très vite avec des lésions qui ne rappellent que par places celles de la scarlatine, et sont surtout celles d'une fièvre infectieuse. L'autre, qui n'avait qu'un jour, a survécu. Il a présenté, après vingt-quatre heures, une élévation de température, un peu de diarrhée, et de la prostration et de l'inflammation à la gorge. Puis on a noté une rougeur générale de la peau du thorax et de la partie supérieure de l'abdomen. Le lendemain, la température a un peu baissé, mais le rash était très marqué, la gorge et la partie postérieure de la langue très enflammées. L'animal est ensuite revenu temporairement à la santé, mais est mort cinq semaines après l'inoculation, avec une péricardite comme symptôme le plus accusé.

Notons enfin, comme dernière expérience, qu'en inoculant à un cochon d'Inde du sang de scarlatineux pris le troisième jour de la fièvre, on a observé chez lui au point d'inoculation un érythème suivi d'une desquammation.

C'est tout, et il est clair que ce n'est pas assez. Ce ne serait pas assez pour une maladie microbienne d'allures franches et classiques, comme le charbon. A plus forte raison est-ce trop peu pour une maladie sortant autant du cadre ordinaire que l'est la scarlatine dans le tableau qu'en trace M. Edington.

Aussi les conclusions de ce savant n'ont pas passé sans résistance. Le Dr Longhurst a contesté, ainsi qu'il fallait s'y attendre, les prémisses cliniques du Dr Jamieson, en disant que la scarlatine était souvent contagieuse dès son début. C'est un fait bien connu, parce qu'il a été souvent observé, que le plus court séjour dans une réunion d'enfants, dans une école ou dans une salle d'hôpital d'enfants, d'une scarlatine à ses débuts, peut provoquer une véritable épidémie. De son côté, le Dr W. Smith a contesté la spécificité du bacille de M. Edington, en le retrouvant dans un cas de suette miliaire, ce en quoi il a peut-être raison, et en en faisant un bacille septique ordinaire, ce qui, vu son caractère assez nettement aérobie, ne semble pas bien sûr. Ce qui est le plus grave, c'est qu'avec MM. Jamieson et Edington, nous sortons complètement d'un terrain sur lequel M. Klein, qui y était entré le premier, avait amassé assez de documents et de commencements de preuves pour qu'on ait pû croire, sur le continent, que c'était là que l'école anglaise allait désormais évoluer.

Comme cette question n'a pas encore été traitée dans les *Annales*, il est peut-être utile de résumer son état actuel.

On sait qu'il y a en Angleterre un corps de médecins chargés de surveiller les maladies épidémiques, de rechercher d'où elles viennent, où elles vont, et par quelles voies, de proposer aux pouvoirs publics les moyens d'en arrêter l'extension. On sait aussi les services qu'ils rendent; ce qu'on sait moins bien, c'est le nombre de faits curieux qui nous sont venus par leur canal. Celui-ci n'est pas le moins original.

En décembre 1885, une soudaine épidémie de scarlatine éclata à Londres

parmi les clients d'une vacherie de Hendon, et une enquête soigneuse faite par le Dr Power démontra non seulement qu'on avait le droit d'incriminer le lait de cette ferme, mais encore que les premiers cas de scarlatine avaient suivi de près l'entrée dans la vacherie d'une vache qui avait fraîchement vêlé. Cette vache portait et communiqua à ses voisines une maladie à laquelle on n'avait pas fait attention, car elle ne diminuait ni l'appétit ni la sécrétion lactée, mais l'extension de la maladie dans la vacherie avait été suivie d'une extension, parmi la clientèle, d'une épidémie de scarlatine à laquelle on ne mit fin qu'en interdisant la vente du lait de cette ferme.

Les symptômes principaux de cette maladie des vaches étaient, avec l'élévation de température, un catarrhe de la conjonctive, de la muqueuse nasale et de la gorge, la toux, puis, une coloration rouge autour des yeux, sur la croupe et à l'intérieur des cuisses, suivie, 14 jours après le commencement de la maladie, d'une desquammation épithéliale et de la chute des poils. La partie inférieure des mamelles et les pis présentaient des pustules remplies de sérosité, qui se déchiraient pendant la traite et laissaient à leur place des ulcérations croûteuses d'assez longue durée. La sérosité de ces pustules ou la matière de ces ulcérations étaient virulentes. En l'inoculant en piqûre sur les organes sexuels et à l'intérieur de l'oreille de quatre veaux, le Dr Klein assista au gonflement des parties piquées et à l'apparition de nouvelles pustules, mais sans réaction générale. Dans le liquide séreux transsudé entre les couches extérieures des papilles et le réseau de Malpighi, de même que dans le liquide des pustules, M. Klein trouva un coccus en chaînes, très semblable à celui qu'il avait déjà trouvé dans les aphtes et le piétin, en différant pourtant en ce que ce dernier ne coagule pas le lait, tandis que le premier le rend acide et le coagule en 48 heures.

Il retrouva ce coccus dans les poumons et le foie des animaux inoculés comme de ceux qui présentaient la maladie spontanée. Les poumons, gonflés de sang, présentaient des ecchymoses sous-pleurales et par places une hépatisation rouge. Les reins des animaux inoculés montraient une glomérulo-néphrite très accusée. Ceci ne semble pas très probant, la plupart des coccus qu'on introduit artificiellement dans l'organisme et qui peuvent y vivre, produisant des phénomènes du même ordre, sans tenir en rien, au moins en apparence, à la scarlatine. J'en dirai autant des résultats de l'inoculation sous-cutanée à deux veaux, dont l'un paraît avoir succombé à une affection septique, et dont l'autre, tombé malade après cinq semaines, présentait, comme le veau inoculé par M. Edington, des symptômes et des lésions en partie semblables à celles de la scarlatine de l'homme, n'ayant pourtant rien d'absolument caractéristique.

Mais ce qui est plus important, au point de vue des relations à établir entre cette maladie de la vache et la scarlatine dont la transmission avait été attribuée au lait des vaches malades, c'est le fait apporté par la dernière communication du Dr Klein. En étudiant le sang des scarlatineux, même entre le 3e et le 6e jour de la maladie, il a retrouvé son coccus dans 4 cas sur 11. Le microbe y était en petites quantités, car tous les ensemencements de sang ne se sont pas montrés fertiles, mais les cultures ressemblaient tout à fait à celles qui provenaient des vaches

de Hendon, et se comportaient comme elles dans les inoculations sous-cutanées à des souris. Des cultures provenant de deux cas de scarlatine ont été inoculées à deux veaux par voie d'injections sous-cutanées, à deux autres en les mêlant à leur nourriture. Tous ces animaux devinrent malades et montrèrent, *intus et extus*, les mêmes lésions que les animaux précédemment inoculés avec le coccus de Hendon. Dans le sang, on retrouva le coccus.

Tout n'est pas terminé, on le voit, dans cette étude. Il y manque une de ces expériences topiques qui font taire tous les doutes et entraînent toutes les convictions. Il n'est pas bien démontré que la maladie inoculée avec le coccus de Hendon soit la maladie observée dans la ferme de Hendon. L'absence de réaction générale dans la maladie inoculée établit une différence. Peut-être est-elle due à ce que le microbe avait diminué de virulence dans ses cultures. Mais ce point n'est ni démontré ni même visé. D'un autre côté, il est encore moins sûr que la maladie de Hendon soit la scarlatine de la vache, transmissible à l'homme. Le caractère des éruptions est bien différent, et il existe un fait, rapporté par le Dr Cameron, qui augmente encore les doutes. Un vacher, chargé de traire les vaches de Hendon alors qu'il avait au doigt une blessure récente, éprouva au bout de 2 ou 3 jours de la faiblesse, du malaise et perdit l'appétit. Quatre ou cinq jours après, apparition d'une petite vésicule sur le doigt, suivie d'un certain nombre d'autres sur la main. Puis survint un gonflement et une inflammation des doigts et de la main, qui, de là, s'étendit jusqu'au coude. Le tout dura une quinzaine. Dans ce cas d'inoculation directe, ce n'est pas une scarlatine qui s'est produite, c'est une maladie septique, et on peut, si on veut, garder la conviction que les coccus de M. Klein, comme le bacille de M. Edington, ont pénétré accidentellement dans le sang des scarlatineux, mais n'ont rien de commun avec le microbe spécifique de la scarlatine.

S'il fallait choisir entre les solutions opposées de M. Klein et de M. Edington, nous n'hésiterions pas cependant à préférer la première, qui est plus simple, moins hérissée que l'autre, plus d'accord avec ce que nous savons d'autres maladies, et appuyée d'un plus grand nombre des faits. Mais il y a autre chose à conclure de l'étude simultanée que nous venons d'en faire. En inoculant chacun leur microbe, les deux savants expérimentateurs ont observé des symptômes et des lésions qu'ils n'hésitent, ni l'un ni l'autre, à rapprocher de la scarlatine, et ils ont probablement raison tous les deux de faire ce rapprochement. J'ai dit plus haut que d'autres coccus, et on trouverait probablement que d'autres bacilles amènent des lésions de même ordre. C'est qu'il y a, dans la biologie de tous ces êtres, des traits communs qui doivent se traduire par des réactions à peu près pareilles dans l'organisme qu'ils ont envahi. Je prends un exemple : j'ai trouvé que beaucoup de coccus, pathogènes ou non, étaient, en cultures artificielles, des ferments de l'urée. Il est certain qu'ils le sont aussi dans l'organisme et que, là où ils s'arrêtent ou se reproduisent, ils doivent transformer en carbonate d'ammoniaque l'urée qu'ils rencontrent dans les tissus et faire par conséquent d'une substance inoffensive une substance nuisible. Cette substance à son tour provoquera toujours à peu près les mêmes réactions dans le même organe, et ainsi tous ces microbes divers pourront, en un ou plusieurs

points du corps, produire des lésions anatomiques de même nature. Quelles sont, dans les influences générales amenées pas la présence d'un microbe dans l'organisme, celles qui sont dues à ses propriétés communes avec les microbes voisins, quelles sont celles qui lui sont spéciales et peuvent lui servir de caractéristique? C'est une question qui n'est pas encore ouverte, mais qu'il faudra bientôt aborder.

Dx

M. Schotteluis. Recherches biologiques sur le micrococcus prodigiosus. *Festchrift f. Alb. von Kölliker.* Leipzig, 1887.

L'étude des moyens propres à doter un microbe de qualités héréditaires nouvelles n'est pas seulement importante parce qu'elle conduit à obtenir des vaccins, elle a l'intérêt théorique considérable de toutes les questions qui touchent au problème si controversé de la définition des espèces. Le mérite du travail de M. Schotteluis est d'apporter sur ce sujet des documents nouveaux et soigneusement élaborés.

Le micrococcus prodigiosus, qui forme le sujet de cette étude, a été très étudié, mais il était resté malgré tout dans son histoire quelques point. obscurs que M. Schotteluis élucide d'une façon qu'on peut croire définitive. C'est, d'après lui, un microbe *mobile*, en petits bâtonnets à peine plus longs que larges, mais pouvant affecter et même affectant souvent et facilement des formes anormales de bacilles cylindriques, en massue ou en fuseau. Parfois apparaissent des cellules renflées qui ressemblent à de la levure dégénérée. Ce microbe sécrète un mucus et gélatinise facilement les liquides de culture. En le colorant avec du brun Bismark, on voit en effet autour des jeunes cellules, une couche plus claire, dont on pourrait faire une capsule si elle était plus nettement contournée à l'extérieur.

Aucun moyen de coloration n'a pu y déceler l'existence des spores, et l'auteur range cette espèce dans le groupe des *micrococcus*. C'est un point qui reste à discuter; les formes du microbe, sa mobilité le placent, il semble, de préférence parmi les bacilles. La chose est du reste sans importance. A mesure que la science avancera, on verra disparaître peu à peu les barrières qui séparent ces groupes divers.

Un autre point sur lequel le mémoire de M. Schotteluis laisse des doutes. c'est sur le caractère aérobie ou anaérobie de ce microbe. Je vois bien que l'auteur a pu le cultiver dans une atmosphère d'acide carbonique et même d'hydrogène, mais la culture se faisait dans un flacon fermé par une plaque de verre rodée, qui, à moins de précautions particulières dont le mémoire ne fait pas mention, laisse assez facilement passer l'air atmosphérique. Ce qui plaide en faveur du caractère aérobie, c'est l'odeur de méthylamine que répand la culture au bout de quelques jours; cette formation d'ammoniaque en quantité suffisante pour être sensible à l'odorat est un des caractères, sinon le privilège exclusif des microbes aérobies. J'ai eu bien souvent occasion de le constater à propos de mes études sur le lait. Les anaérobies rendent de préférence acide le milieu de culture; les aérobies, en brûlant plus à fond les acides organiques, le laissent alcalin. Si j'insiste ainsi, c'est

que M. Schotteluis compte cette odeur de triméthylamine comme un des caractères qu'il peut modifier héréditairement. Je le crois trop contingent pour pouvoir faire nombre et être compté à part.

Il en est autrement du principal caractère du micrococcus prodigiosus, de celui qui a toujours appelé l'attention sur ce microbe, la teinte rouge pourpre qu'il présente dans les cultures en surface, et qu'on peut exalter par des cultures successives, de façon à la rendre très foncée. Cette couleur existe, d'après M. Schotteluis, dans les très jeunes cellules, mais sous une forme diffuse. Après la mort, elle se répand dans le milieu et y prend la forme de granulations plus ou moins grosses.

C'est de cette coloration si caractéristique que M. Schotteluis a cherché à débarrasser le microbe. Il prend pour cela dans les cultures les portions les moins colorés pour les faire servir de semence, et réussit ainsi peu à peu à obtenir des colonies de plus en plus pâles, puis tout à fait incolores. L'odeur de triméthylamine disparaît simultanément. Toutes les autres propriétés persistent.

On arrive d'autant plus facilement et plus rapidement à ce résultat qu'on part d'une semence plus vieille, et de préférence d'une vieille culture sur gélatine. « La raison pour laquelle les vieilles cultures sur gélatine sont préférables, est peut-être que le microbe tombé au fond du vase est soustrait à l'influence de l'oxygène atmosphérique, et qu'il reste ainsi plus longtemps en présence d'un milieu plus riche en acide carbonique et en produits de désassimilation. » Ceci est bien d'accord avec l'existence d'un caractère aérobie chez le microbe. Un certain degré d'affaiblissement dans la semence semble être la condition nécessaire et suffisante de la perte de la couleur. On en a surtout la preuve par cette étude curieuse des effets de la température.

Lorsqu'on expose à l'étuve à 38°-39° une culture âgée de deux jours, et déjà rouge, on voit, après 24 heures, une couronne blanche, large de plusieurs millimètres, poussée autour du centre, qui lui-même a tourné un peu au violet. La couronne reste blanche si on la laisse à l'étuve, elle rougit peu à peu si on la laisse à la température extérieure, et, au bout de 2 à 3 jours, elle a repris sa couleur normale.

La modification de propriétés est dans ce cas passagère et peu persistante. Mais on peut la rendre plus stable. On fait pour cela 10 ou 15 cultures successives à l'étuve, puis on expose les dernières à la température ordinaire. On voit alors que la plus grande partie des colonies reste blanche. Des points rouges, irrégulièrement distribués, témoignent encore que quelques germes n'ont pas perdu la propriété de se recolorer à l'air, mais en ensemençant à nouveau les parties blanches, et cette fois à la température de la chambre, on finit par arriver, au bout de 8 ou 10 opérations, à des colonies blanches persistantes.

Ce n'est pas seulement alors la couleur et l'odeur de triméthylamine qui ont disparu, le mucus caractéristique disparaît aussi, et les germes gisent isolés les uns près des autres. Ils semblent aussi devenus plus petits, plus grêles. « Ils peuvent, dans les circonstances ordinaires, persister longtemps sous cet état. Je conserve depuis un an de vieilles cultures blanches de

micrococcus prodigiosus sur gélatine qui n'ont montré aucune coloration ni chez elles ni chez leurs descendants. »

Je laisse de côté quelques faits un peu moins nets sur l'action des températures supérieures à 40° pour arriver à une question importante dans l'espèce. Peut-on rendre au microbe décoloré les propriétés qu'il a perdues?

« Pour étudier cette question, on a ensemencé ces cultures incolores dans les meilleures conditions de température, d'aération et de milieu nutritif, et on a fait comparativement des cultures de contrôle dans des conditions défavorables, permettant toutefois la multiplication. Sauf la rapidité du développement plus grande dans le premier groupe, on n'a pu apercevoir aucune différence, en particulier du côté du pouvoir de coloration. Dans les deux cas se formaient des points rouges isolés, comme il a été dit plus haut, mais pas plus d'un côté que de l'autre. J'ai cherché ensuite à rendre le milieu plus favorable à la production de la couleur, en l'additionnant d'ergotine, qui donne de la triméthylamine à la chaleur, mais je n'ai obtenu aucun résultat. Toutefois, je crois qu'il y a beaucoup à apprendre sur ce sujet. »

M. Schotteluis tiendra certainement à honneur de combler cette lacune et d'assurer ainsi par un lien définitif, le faisceau de preuves qu'il a accumulées en faveur de sa thèse dans le bon travail que nous venons de résumer. Dx.

ROSENBACH. L'Erysipéloïde et son étiologie. (*Centralblatt für Chirurgie*, 1887, n° 25.)

L'Erysipéloïde, connu sous le nom d'Erysipèle chronique, est une maladie infectieuse qui ne présente jamais un grand danger. Elle atteint ordinairement les personnes qui manient des viandes fraîches, les bouchers, les équarrisseurs, etc. On peut considérer le microbe de l'Erysipéloïde comme s'introduisant chez l'homme par blessure de la peau : l'Erysipéloïde est donc une maladie infectieuse par blessure. C'est à tort que l'auteur avait pris d'abord le microbe pour un coccus proprement dit. Des cultures nouvelles lui ont permis de modifier sa première manière de voir. Les inoculations aux lapins n'ayant pas réussi, M. Rosenbach s'est inoculé à lui-même la maladie par piqûre au bras. Il se produisit une rougeur prononcée qui s'étendit sur une grande partie du bras, sans causer de désordres dans l'état général. L'examen microscopique des cultures montre d'abord des coccus un peu plus gros que des staphylocoques mais qui ne tardèrent pas à donner des filaments de grandeur très diverse, et qui présentèrent, en outre, le phénomène de la fausse dichotomie.

Les filaments se terminaient fréquemment par un point brillant que M. Rosenbach déclare être une spore. Dans la gélatine par piqûre on obtient une culture qui a quelque ressemblance avec celle de la septicémie des souris, mais qui est plus « buissonneuse ».

M. Rosenbach se garde de vouloir prématurément donner son nom à ce microbe. Il fait remarquer seulement qu'il a une grande analogie avec le *Cladothrix dichotoma* décrit par Cohn. E. WASSERZUG.

INSTITUT PASTEUR

RENSEIGNEMENTS STATISTIQUES SUR LES PERSONNES TRAITÉES DU 1er AU 31 AOUT 1887.

Personnes traitées mortes de rage.

Cahill (Martin); 30 ans, piqueur chez le capitaine Long, à Temple-More, comté de Tipperary (Irlande). Mordu le 15 juin 1887, au poignet gauche : une morsure à la face antérieure, une morsure à la face postérieure. Ces morsures sont très profondes, l'artère radiale a été déchirée, on a été obligé de faire une ligature de l'humérale au pli du coude. Le nerf radial paraît intéressé. Morsures faites à nu, cautérisées au nitrate d'argent 20 minutes après. Le chien qui a mordu Cahill a mordu un chien qui, gardé en observation, est mort de la rage.

Cahill a été traité du 27 juin au 22 juillet. Il est mort de rage à Saint-Georges Hospital le 19 août.

Une autre personne mordue en même temps que lui et traitée à l'Institut Pasteur est en bonne santé.

Hayes Saint-Léger, Lord Doneraile; 67 ans, habitant à Doneraile-Court près Cork (Irlande). Mordu le 13 janvier aux deux mains : une morsure au pouce droit, une au médius droit. Ces morsures ont beaucoup saigné. Plusieurs petites morsures sur les doigts de la main droite. Une morsure sur le pouce gauche, trois morsures sur l'index gauche. Six des morsures sont profondes, elles ont beaucoup saigné. Les mains étaient recouvertes de gants de peau qui ont été lacérés. Les blessures ont été simplement lavées à l'eau chaude.

L'animal mordeur était un renard apprivoisé ; ce renard avait disparu pendant quelque temps, puis était revenu chez son maître. La rage a été constatée par M. Peard, vétérinaire à Cork.

Lord Doneraile a été traité du 24 janvier au 21 février (une interruption de 7 jours a eu lieu pendant le traitement).

Pris de rage le 24 août 1887.

Une autre personne mordue grièvement aux mains en même temps que lord Doneraile et traitée à l'Institut Pasteur est en bonne santé.

Marchois (Edmond-Gaston); 8 ans, de Senlis (Oise). Mordu

le 3 juillet à la main gauche. Deux morsures au médius, une à l'annulaire; les trois morsures ont saigné. Elles ont été cautérisées au nitrate d'argent 20 minutes après. Le chien qui a mordu Marchois a été reconnu enragé par M. Cagny, vétérinaire à Senlis. Un chien mordu en même temps que Marchois a succombé à la rage.

Traité du 5 au 16 juillet. Pris de rage le 14 août 1887. Mort le 16 août. Soigné par le docteur Pauthier.

Penichot (Marcelin); 17 ans, berger aux Chantefours, commune de Poulaine (Indre). Mordu le 12 juin sur le dos de la main gauche, deux fortes morsures ayant beaucoup saigné, cautérisées au fer rouge deux heures après par le docteur Guérineau. Le chien qui a mordu Penichot lui appartenait, il a quitté la maison et a été tué à sept kilomètres plus loin, le 13 juin, après avoir mordu deux autres chiens. M. Guérineau déclare que la rage est certaine.

Traité du 14 au 27 juin. Pris de rage le 17 août. Mort le 19 août.

Renseignements fournis par M. Leconte, étudiant en médecine.

Personnes prises de rage pendant le traitement.

Kirkham (Albert), 5 ans, de Lancaster (Angleterre). Mordu le 18 juillet : une morsure au-dessous de l'œil gauche, deux morsures à la lèvre supérieure, une a nécessité un point de suture, deux morsures à la lèvre inférieure, une sous le menton, une morsure sur le maxillaire droit. En tout sept morsures fortes ayant saigné; elles ont été lavées avec une solution de bichlorure de mercure une demi-heure après. Le chien qui a mordu Kirkham a été reconnu enragé; des moutons mordus en même temps que Kirkham ont succombé à la rage.

Mis en traitement le 26 juillet. Pris de rage le 24 août, le dernier jour de son traitement. Mort le 28 août.

Deux autres enfants très fortement mordus : l'un à la figure, l'autre aux membres et au tronc en même temps que Kirkham sont en bonne santé. Ils ont été traités à l'Institut Pasteur.

Véga (Pliego-Joseph), 32 ans, ouvrier à Marchena. Province de Séville (Espagne). Mordu le 25 juillet à la tête : une morsure à la partie supérieure de la région frontale gauche, deux autres morsures sur le crâne, une sur la paupière supérieure gauche et

deux autres au-dessous de l'œil. En tout six morsures très fortes ayant beaucoup saigné. Aucune cautérisation. Le chien mordeur a été reconnu enragé par M. Clevigo Lopez, vétérinaire à Marchena. Il a mordu des chiens, un mulet et un porc qui ont été abattus.

Mis en traitement le 4 août, mort le 29 à l'Hôtel-Dieu de Paris dans le service du docteur Chantemesse.

INSTITUT PASTEUR

STATISTIQUE[1] DU TRAITEMENT PRÉVENTIF DE LA RAGE. — AOUT 1887

	A			B			C		
Morsures à la tête et à la figure — simples	»	**0**	**5**	»	**2**	**6**	»	**0**	**1**
Morsures à la tête et à la figure — multiples	»	**5**		»	**4**		»	**1**	
Cautérisations efficaces	»	»	»	1	»	»	»	»	»
— *inefficaces*	1	»	»	4	»	»	»	»	»
Pas de cautérisation	4	»	»	1	»	»	1	»	»
Morsures aux mains — simples	»	**4**	**10**	»	**19**	**53**	»	**2**	**7**
Morsures aux mains — multiples	»	**6**		»	**34**		»	**5**	
Cautérisations efficaces	»	»	»	3	»	»	»	»	»
— *inefficaces*	1	»	»	38	»	»	4	»	»
Pas de cautérisation	9	»	»	12	»	»	3	»	»
Morsures aux membres et au tronc — simples	»	**0**	**6**	»	**18**	**51**	»	**2**	**9**
Morsures aux membres et au tronc — multiples	»	**6**		»	**33**		»	**7**	
Cautérisations efficaces	2	»	»	8	»	»	1	»	»
— *inefficaces*	3	»	»	24	»	»	6	»	»
Pas de cautérisation	1	»	»	9	»	»	2	»	»
Habits déchirés	6	»	»	40	»	»	6	»	»
Morsures à nu	»	»	»	11	»	»	3	»	»
Morsures multiples en divers points du corps	»	**0**	**0**	»	**6**	**6**	»	**0**	**0**
Cautérisations efficaces	»	»	»	1	»	»	»	»	»
— *inefficaces*	»	»	»	1	»	»	»	»	»
Pas de cautérisation	»	»	»	4	»	»	»	»	»
Habits déchirés	»	»	»	3	»	»	»	»	»
Morsures à nu	»	»	»	6	»	»	»	»	»
Totaux. Français et Algériens	..	18	**21**	..	100	**116**	..	16	**17**
Totaux. Etrangers	..	3		..	16		..	1	
		A			B			C	
TOTAL GÉNÉRAL					**154**				

1. Pour l'interprétation des termes et la signification des diverses colonnes du tableau, se reporter aux statistiques précédentes, p. 95, 143 et 207.

Les animaux mordeurs ont été :

Chiens, 140 fois ; chats, 11 fois ; cheval, 1 fois ; loups, 2 fois.

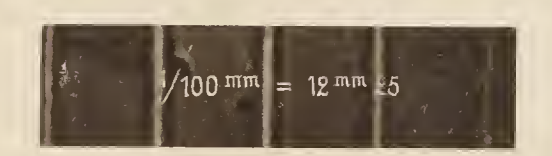
Le Gérant : G. MASSON.

Sceaux. — Imprimerie Charaire et fils.

Microcoque de la mammite gangréneuse
des brebis laitières, (Araignée)



14e Culture dans bouillon de poule
Coloration au violet de gentiane
(Méthode de Gram)



Doct. Roux Photo. *Phototypie. A. Quinsac*


c
e
m
Fig 1
m
Fig 2
d

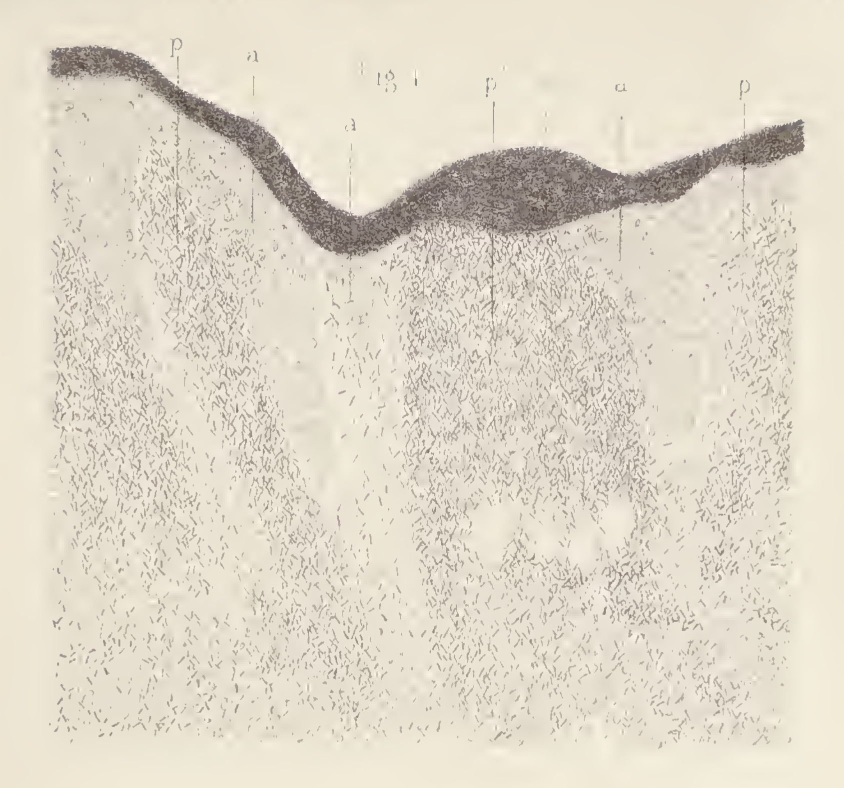


Fig 2

p

i

A. Karmanski del et lith

Imp. A. Lemercier Paris

1re ANNÉE. OCTOBRE 1887. N° 10

ANNALES
DE
L'INSTITUT PASTEUR

DE LA PROPRIÉTÉ QUE POSSÈDENT LES MICROBES DE S'ACCOMMODER AUX MILIEUX ANTISEPTIQUES,

Par M. G. KOSSIAKOFF.

La question des antiseptiques est une de celles qui intéressent le plus, et au meilleur titre, le public et les savants. Aussi progresse-t-elle rapidement, et si on ne sait pas encore la résoudre, au moins a-t-on appris à la poser, ce qui est le premier pas, et souvent le plus long à faire, dans la voie de la solution. Il y a six ans à peine que Jalan de la Croix [1], dans un long travail qui a fait époque, se contentait, dans une partie au moins de ses expériences, d'exposer à l'air deux bouillons, l'un naturel, l'autre additionné de doses diverses de divers antiseptiques, et jugeait de la valeur de l'antiseptique ajouté par la dose qui préservait le second bouillon contre l'envahissement des êtres microscopiques.

Déjà, à ce moment, les expériences de M. Raulin sur l'*aspergillus niger* donnaient le droit de penser que la méthode de Jalan de la Croix était défectueuse. Les divers bouillons soumis à l'expérience pouvaient contenir à l'origine des germes bien divers. Eussent-ils contenu les mêmes, que leur exposition à

1. Dr Jalan de la Croix, *Das Verhalten der Bacterien der Fleischwassers gegen einige Antiseptica. Archiv. f. experim. Pathol. und Pharm.* 1881.

l'air pouvait les ensemencer diversement. On ne savait donc rien sur les espèces qui se développaient en présence de l'antiseptique. On savait seulement qu'elles pouvaient être variables, d'une expérience à l'autre, ou même d'un bouillon à l'autre, et M. Raulin [1] nous avait précisément appris que le mot antiseptique n'avait aucun sens général, et qu'une substance pouvait être antiseptique pour un microbe sans l'être pour les autres. C'est ainsi que le nitrate d'argent est toxique vis-à-vis de l'aspergillus niger à des doses qui le laissent inoffensif vis-à-vis d'un grand nombre d'autres êtres microscopiques.

Dans d'autres expériences, M. Jalan de la Croix ensemençait au préalable, avec des espèces plus ou moins bien déterminées, les solutions organiques additionnées des antiseptiques dont il voulait mesurer la puissance; mais là encore il avait méconnu, par suite de l'état peu avancé de la science à cette époque, les conditions de la solution de tout problème scientifique, qui sont de faire des expériences comparatives dans lesquelles tout soit absolument identique, sauf une circonstance, celle dont il s'agit d'apprécier l'influence.

En critiquant ces expériences, M. Duclaux [2] a été amené à poser en 1883 la question de l'étude des antiseptiques sur un terrain sur lequel elle est restée depuis. Il a montré que pour définir la valeur d'un antiseptique, il fallait, en regard de la dose active de cet antiseptique, noter : le microbe sur lequel on opère; la nature du liquide de culture, surtout son état d'acidité ou d'alcalinité; la température de l'action; la quantité de semence et sa nature, c'est-à-dire si elle est faite d'adultes ou de spores; enfin, la durée de l'expérience, c'est-à-dire la période après laquelle on l'abandonne, la jugeant concluante. Avant d'être des agents destructeurs des germes, les antiseptiques sont des agents retardateurs de leur évolution, et telle expérience qui ne donne rien au bout de huit jours, par exemple, eût peut-être donné un développement si on l'avait laissée durer davantage.

A ces conditions de précision dans l'expérience et de netteté dans les résultats, il faut joindre la communauté d'ori-

1. J. Raulin, Etudes chimiques sur la végétation. *Annales des sciences naturelles*, 1870.

2. Duclaux, *Microbiologie*, p. 818.

gine et de traitement des cultures qui servent de semences. En d'autres termes, l'identité des espèces ne suffit pas, il faut assurer autant que possible l'identité physiologique des microbes ensemencés. Le degré de résistance vis-à-vis des conditions défavorables dues à la présence de l'antiseptique sera naturellement différent suivant que la semence sortira d'un milieu favorable ou d'un milieu défectueux, et il y a même là un point sur lequel l'attention ne s'est pas suffisamment portée.

Bucholtz[1] semble avoir remarqué le premier, d'une façon nette, cette influence de l'origine de la semence. Des bactéries, nées dans du liquide de Cohn, ayant été transportées dans une infusion de tabac, l'avaient peuplée, ou du moins il s'y était développé des êtres très semblables, sous le rapport de la forme, avec ceux du liquide de Cohn, et pourtant les microbes, identiques en apparence, empruntés à ces deux sources, se montraient très inégalement résistants vis-à-vis des acides phénique et salicylique. En rapportant ce fait, il ajoute : « Je n'affirme rien, mais il est permis de supposer que des bactéries provenant de terrains différents peuvent montrer des degrés différents de résistance vis-à-vis d'un même antiseptique. »

C'est à des considérations de même ordre que Jalan de la Croix avait eu recours pour expliquer les différences d'un certain nombre de ses résultats avec ceux de Bucholtz relativement à l'action du même antiseptique, et, depuis, des faits tout pareils avaient reçu la même explication. Mais cette explication restait un peu vague, tant qu'on n'y visait que les différences introduites par le mode de culture, sans chercher dans quel sens, favorable ou défavorable, chacun de ces modes agissait.

Pour nous en tenir à l'action des antiseptiques, un microbe, qui sort d'un milieu antiseptisé, est-il plus ou moins disposé à vivre ou à se multiplier dans un nouveau milieu identique au premier, qu'un microbe qui sort d'un bouillon très nutritif et très favorable ? Si on songe que la présence de l'antiseptique crée évidemment une situation fâcheuse pour le développement et l'évolution, que le microbe sort affaibli de ce milieu, on conclura qu'il est moins bien outillé qu'un microbe en pleine santé pour supporter la nouvelle existence pénible qu'on va lui impo-

1. Bucholtz. *Archiv. f. experim. Pathol. und Pharm.*, 1875.

ser, et, par conséquent, que pour lui permettre de vivre il faudra lui diminuer la dose d'antiseptique. Si on attribue, d'autre part, quelque importance à cette flexibilité de tout organisme vivant, et à cette influence de l'hérédité qui forme le fond de la doctrine du livre de M. Duclaux, « le Microbe et la maladie [1] », on sera au contraire disposé à penser que le microbe qui sort du milieu antiseptique est acclimaté en partie dans ce milieu, du moment qu'il y a vécu, qu'il est par conséquent mieux disposé qu'un microbe neuf, même bien portant, même mieux portant que lui, à y vivre de nouveau, et que ses descendants, non seulement redouteront moins que leurs congénères non acclimatés la dose d'antiseptique dans laquelle ont vécu leurs parents, mais pourront en supporter des doses plus considérables.

Quelle que soit, du reste, l'interprétation des résultats, la question est bonne à poser. Elle peut fournir l'explication d'un certain nombre de contradictions ou d'échecs constatés dans l'étude des antiseptiques, et, dans un ordre d'idées plus élevé, mais aussi plus délicat, servir à faire comprendre comment certaines médications antiseptiques, très actives à l'origine sur un individu ou sur un certain ensemble d'individus, peuvent devenir peu à peu moins actives ou même rester inertes. Aussi ai-je été heureux de pouvoir étudier ce sujet sous l'inspiration et dans le laboratoire de M. Duclaux, auquel j'adresse ici tous mes remerciements pour ses conseils et son hospitalité.

Mes expériences ont porté exclusivement sur des bacilles très faciles à distinguer au microscope, avec lesquels on pouvait toujours se mettre en garde contre les impuretés introduites d'une façon accidentelle, et qui se distinguent beaucoup mieux que les micrococcus des dépôts albumineux que l'adjonction de l'antiseptique détermine quelquefois, avec le temps, dans les bouillons nutritifs. Je me suis servi des deux bacilles décrits par M. Duclaux sous le nom de *Tyrothrix tenuis* et *scaber*, du *bacillus subtilis* fourni par la méthode classique, et enfin du *bacillus anthracis*.

Afin de faire toutes mes expériences dans des conditions d'uniformité aussi grande que possible, je préparais à la fois de grandes quantités de bouillon de veau, que je partageais en

1. Paris, G. Masson, 1886.

fractions de 100 centimètres cubes, additionnées chacune d'une proportion déterminée d'antiseptique, puis ces solutions antiseptisées étaient distribuées, après stérilisation, dans les matras de culture.

On mettait en train une expérience en ensemençant un microbe simultanément dans du bouillon naturel et du bouillon antiseptisé. Généralement, pour de faibles doses de l'antiseptique, le développement marchait à peu près parallèlement dans les deux matras, et le lendemain, par exemple, on y trouvait une culture abondante. On faisait alors quatre ensemencements croisés, c'est-à-dire qu'on ensemençait la culture provenant du bouillon naturel, dans un premier matras A contenant de nouveau du bouillon naturel, et dans un autre matras A' contenant du bouillon additionné d'une dose d'antiseptique supérieure à celle qui avait permis la première culture.

On transportait de même la semence provenant du bouillon antiseptisé dans un matras B contenant du bouillon naturel, et dans un matras B' renfermant le même bouillon que A', et on continuait ainsi. Les matras A donnaient indéfiniment des semences de même âge, provenant du bouillon normal. Les matras B pouvaient, comparés aux matras A, donner des indications sur le degré de vitalité que la semence avait emportée de sa culture dans le bouillon antiseptisé, enfin la comparaison de A' et de B' montrait si la semence avait emporté de cette culture une aptitude plus grande ou plus petite à supporter une dose d'antiseptique supérieure. On recommençait avec les matras A et B' ce qu'on avait fait avec les deux premiers, et ainsi de suite, jusqu'à ce qu'on arrivât à une dose d'antiseptique qui ne permît plus aucun développement. Tous ces matras, d'ailleurs, étaient exposés côte à côte à la chaleur d'une même étuve, et on se trouvait ainsi avoir rendu aussi identiques que possible toutes les conditions de l'expérience, sauf une, l'influence de la dose passée ou présente de l'antiseptique sur la faculté de développement du microbe ensemencé.

Comme antiseptiques, je n'ai étudié que le borax, l'acide borique et le bichlorure de mercure. Voici le résumé de mes résultats :

I. BORATE DE SOUDE

Le développement des microbes étudiés marche parallèlement, ou à très peu près, dans le bouillon pur et dans le bouillon additionné de 1, 2 et 3 millièmes de borate de soude. Ordinairement le *Tyrothrix tenuis* et le *Bacillus subtilis* donnaient une pellicule superficielle, le *Tyrothrix scaber* et la bactéridie charbonneuse un trouble accusé dans les liquides, et un dépôt floconneux au fond du matras. A partir de 4 millièmes, la bactéridie provenant du bouillon pur ne donnait aucun développement, alors que celle qui provenait des bouillons antiseptisés donnait encore un trouble considérable et des flocons. Pour abréger, j'appellerai désormais la première bactéridie *neuve*, la seconde bactérie *acclimatée*.

A 5 millièmes, la bactéridie neuve ne donnait de nouveau rien. L'autre ne produisit, au bout de vingt-quatre heures, qu'un trouble à peine appréciable, qui, au bout de deux jours, aboutit à un dépôt de fond. A 6 millièmes, il a fallu 8 jours pour constater l'apparition d'un trouble sensible, mais la bactéridie n'était pas morte et pouvait encore se rajeunir dans du bouillon pur. A des doses plus fortes, il n'y eut plus, même au bout d'un temps très long, de développement sensible soit de la bactéridie neuve, soit de la bactéridie acclimatée.

Cependant, dans les bouillons à 6, 7, 8 et 9 millièmes de borax, les cultures des autres microbes se font sans retard bien marqué sur le bouillon pur ; à 10 millièmes, le *Tyrothrix scaber* neuf ne donna au bout de 24 heures qu'un trouble à peine marqué, au lieu des flocons qu'il fournit d'ordinaire, et qui n'apparurent avec leur aspect normal que le troisième jour. Les *Tyrothrix* acclimatés donnent au contraire dans ce liquide une très belle culture en 24 heures.

A 11 millièmes, et au delà, le *Tyrothrix scaber* neuf ne donne plus aucun développement. Le *Tyrothrix* acclimaté prend une évolution plus lente. Les flocons ne forment dépôt que le troisième jour. A 13 millièmes, il ne se produit plus de flocons, mais on observe un trouble au bout de 3 jours. A 14 millièmes, le trouble et même un faible dépôt apparaissent après le cinquième jour. Enfin, à 15 millièmes et au delà, les cultures ne subissent plus aucun développement.

Le *bacillus subtilis*, neuf, ne put de même se cultiver dans des solutions renfermant plus de dix millièmes de borax. Ici, d'ailleurs, comme dans les cultures précédentes, lorsqu'on s'approche des doses qui empêchent le développement, on voit apparaître des changements très nets dans l'aspect des cultures. D'abord le bacille se multiplie plus lentement, puis la pellicule superficielle qu'il fournit si facilement d'ordinaire devient plus fragile, plus fine et ne recouvre plus toute la surface du liquide. Pour des doses plus fortes, elle disparaît. C'est ce qu'elle fait à partir de 9 millièmes pour le bacille neuf, tandis qu'elle persiste jusqu'à 12 millièmes pour le bacille acclimaté, et ne disparaît qu'à 13 millièmes. Elle est remplacée par un trouble suivi, avec le temps, d'un dépôt. Cette forme de développement persiste pour le bacille neuf jusqu'à 10 millièmes, et pas au-dessus. Pour le bacille acclimaté, ce n'est qu'à 18 millièmes qu'on n'observe plus aucune trace de développement.

C'est le *Tyrothrix tenuis* qui s'est montré le plus résistant à l'égard du borax. Jusqu'à 11 millièmes on n'observe guère aucune différence entre le bacille neuf et le bacille acclimaté. D'ordinaire, au bout de 28 à 30 heures, tous les bouillons sont troubles, et couverts d'une pellicule superficielle, qui disparaît peu à peu à partir de douze millièmes et au-dessus. On n'a alors qu'un trouble floconneux. Simultanément des retards s'accusent, mais le *Tyrothrix* neuf donne encore un trouble marqué, au bout de six jours, dans un bouillon à 15 millièmes. Dans cette même solution, le *Tyrothrix* acclimaté donnait encore un développement très net le troisième jour. Dans les solutions à 16, 17 et 18 millièmes, ce n'a été qu'après cinq jours qu'on a observé un trouble marqué. Pour 19 et 20 millièmes, ce trouble était encore très net au bout de cinq jours, mais moins marqué que précédemment. Il n'atteignit les mêmes proportions et ne forma un dépôt qu'au bout d'une semaine. Enfin, dans une solution à 22 millièmes, aucun développement ne fut observé. Mais le bouillon renfermait alors plus de 2 pour cent de borax, et l'alcalinité du liquide était déjà devenue très sensible.

Tous ces nombres ne sont pas et ne peuvent évidemment être des nombres absolus. Ils pourront changer avec d'autres bouillons et d'autres conditions de culture. Mais comme nombres comparatifs, ils n'en sont pas moins probants, et nous pouvons pré-

ciser par les chiffres suivants les proportions de borax qui arrêtent le développement de nos bacilles neufs ou acclimatés.

	Bacilles neufs.	Bacilles acclimatés.
Bactéridie charbonneuse...	4 millièmes.	7 millièmes.
Tyrothrix scaber..............	11 —	15 —
Bacillus subtilis....	11 —	18 —
Tyrothrix tenuis..............	16 —	21 —

ou bien, en ramenant à l'unité de matière antiseptique.

	Bacilles neufs.	Bacilles acclimatés.
Bactéridie charbonneuse.......	1 : 250	1 : 143
Tyrothrix scaber..................	1 : 91	1 : 66
Bacillus subtilis..................	1 : 91	1 : 55
Tyrothrix tenuis	1 : 62	1 : 48

Un seul de ces chiffres coïncide avec ceux des expériences de Jalan de la Croix, c'est le chiffre de 1 : 62 relatif au borax. Cette coïncidence ne laissera pas que de paraître à la fois curieuse et facilement explicable : curieuse, si l'on songe à la diversité des bouillons, des modes opératoires et du but visé ; facilement explicable, si on songe aux conditions dans lesquelles opérait Jalan de la Croix. Il se servait de bouillon et définissait la valeur de ses antiseptiques par la dose qui empêchait ses bouillons de se peupler au contact de l'air. Les doses ainsi définies étaient évidemment celles qui arrêtaient l'évolution des bacilles les plus résistants, et on peut affirmer que dans les bouillons de Jalan de la Croix ne s'étaient développés ni le *Bacillus anthracis*, ni le *Tyrothrix scaber*, ni très probablement le *Bacillus subtilis*, malgré sa quasi-ubiquité. En revanche, c'était très probablement le *Tyrothrix tenuis* qui avait peuplé ses liqueurs, et quand on songe que, d'après M. Duclaux, ce bacille est aussi des plus répandus, la chose ne paraîtra nullement invraisemblable. En tout cas, c'était ou bien lui ou un bacille encore plus résistant.

II. ACIDE BORIQUE

J'ai choisi l'acide borique parce que c'est un antiseptique de la même famille que le borax, et qu'au lieu de rendre alcalins les liquides dans lesquels on l'introduit, il les rend au contraire acides.

Les détails dans lesquels je suis entré à propos du borate de soude me permettront d'être bref ; car en dépit du changement de réaction, l'acide borique se comporte comme le borax, et ici encore, il est possible, en faisant des cultures successives en présence de quantités graduellement croissantes de matière antiseptique, d'habituer les microbes à se développer dans des liqueurs mortelles pour des microbes non acclimatés.

La bactéridie charbonneuse non acclimatée ne se développe pas au delà de 5 millièmes d'acide borique ; la bactéridie acclimatée donne encore un développement à 7 millièmes.

Le *Tyrothrix scaber* neuf se développe encore en présence de 7 millièmes d'acide borique, mais non avec 8 millièmes. Le même bacille acclimaté se développe à 9 millièmes.

Pour le *Bacillus subtilis* et le *Tyrothrix tenuis*, l'acide borique fut un antiseptique plus puissant que le borate de soude. A partir de 4 millièmes, il n'y eut plus de pellicule à la surface du bouillon, tant dans les cultures neuves que dans les cultures acclimatées. Le développement devint aussi plus lent, le trouble mit plus longtemps à paraître, mais, en général, le retard fut moins grand pour les cultures acclimatées. Enfin tandis que les deux microbes neufs ne peuvent peupler une solution renfermant plus de 8 millièmes d'acide borique, acclimatés, ils se développent encore dans une solution à 10 millièmes.

La disparition de la pellicule superficielle est accompagnée de changements dans l'aspect microscopique des bacilles. On voit se ralentir beaucoup les mouvements rapides que le *Tyrothrix tenuis* et le *Bacillus subtilis* manifestent d'ordinaire ; les bâtonnets se raccourcissent, deviennent grêles, prennent une forme irrégulière et un aspect granuleux. On ne voit plus les flocons épais qu'ils forment dans les milieux favorables, et, comme toujours en pareil cas, les spores apparaissent vite. Cette apparition des spores ne change pas les conditions de l'ensemencement et par conséquent la comparabilité des expériences ; on sait, en effet, d'une manière générale, que la spore est plus délicate dans les conditions de son rajeunissement que l'adulte, et dans les milieux antiseptiques où on introduit à la fois des spores et des adultes, ce sont sans doute ces derniers qui se développent seuls.

Enfin, quand on approche des doses maxima, qui empêchent

le développement, la forme des bacilles change tellement qu'ils deviennent méconnaissables, et que j'ai dû, à chaque fois, transplanter la semence dans du bouillon pur et y voir reparaître les formes normales, pour m'assurer que j'avais toujours bien affaire aux microbes étudiés.

En résumé, les doses d'acide borique qui empêchent le développement sont les suivantes :

	Bacilles neufs.	Bacilles acclimatés.
Bactéridie charbonneuse	1 : 167	1 : 125
Tyrothrix scaber	1 : 125	1 : 100
Bacillus subtilis	1 : 111	1 : 91
Tyrothrix tenuis	1 : 111	1 : 91

III. BICHLORURE DE MERCURE

Ce sel étant un antiseptique beaucoup plus puissant que ceux qui précèdent, j'ai dû en réduire les proportions, et j'ai commencé pour lui par la dose de 1/40000, à la suite de laquelle j'essayais celles de 1/38000, 1/36000... etc. Ces doses sont approximatives. Comme le bichlorure de mercure détermine, en se combinant aux matières albuminoïdes du bouillon, un précipité qui finit par se déposer, il était difficile de savoir ce qu'il en restait réellement en solution. Mais cela n'a pas d'importance, parce que je ne tenais pas à savoir quelle était vraiment la dose active de cet antiseptique, mais seulement si les bouillons antiseptisés dans lesquels j'essayais la culture des bacilles neufs ou des bacilles acclimatés étaient pareils entre eux, deux à deux, et ne différaient du bouillon pur que par des doses différentes d'antiseptique. Or, la première condition était assurée. Quant à la seconde, il n'y avait de différences dans la matière organique du bouillon pur et du bouillon antiseptisé que celle qui résultait du précipité très faible de matière albuminoïde produit au moment de l'introduction du sublimé ; j'ai jugé qu'elle était négligeable en présence des différences bien plus grandes qui résultent de la présence ou de l'absence du bichlorure de mercure.

Pour les mêmes raisons, j'ai dû faire attention à la quantité de semence : si on en met trop, une partie du sublimé dissous dans le bouillon antiseptisé peut se combiner, soit à la matière organique morte, soit surtout à la matière organique vivante de la semence. Je me suis efforcé de rendre la quantité de semence

aussi égale et aussi petite que possible. Chaque matras, renfermant de 8 à 10 c. c. de bouillon, recevait seulement deux petites gouttes de la culture à ensemencer.

Ici, comme avec les deux autres antiseptiques, ce sont les bactéridies charbonneuses qui ont montré le maximum de sensibilité. Les cultures neuves se sont arrêtées dans leur développement avec une solution de sublimé à 1/20000. Les cultures acclimatées ont pu aller jusqu'à 1/14000.

Le *Tyrothrix scaber* non acclimaté cesse de se développer dans une solution à 1/16000, l'autre dans une solution à 1/12000.

Le *Bacillus subtilis* neuf ne se développe pas dans une solution à 1/14000 ; le même bacille acclimaté se développe encore dans une solution à 1/12000.

Le *Tyrothrix tenuis* s'est encore montré le plus résistant. Non acclimaté, il se développe encore en présence de 1/12000 de sublimé, mais pas au-dessus ; acclimaté il donne encore un développement et un trouble marqué dans une solution à 1/8000.

Les proportions actives de bichlorure de mercure, évaluées comme précédemment, sont donc les suivantes.

	Bacilles neufs.	Bacilles acclimatés.
Bactéridie charbonneuse. . . .	1 : 20000	1 : 14000
Tyrothrix scaber	1 : 16000	1 : 12000
Bacillus subtilis	1 : 14000	1 : 10000
Tyrothrix tenuis	1 : 10000	1 : 6000

Toutes ces expériences sont donc concordantes à tous les points de vue, soit au point de vue de l'ordre de résistance des bacilles, soit au point de vue de la résistance plus grande des bacilles acclimatés. Elles présentent en outre, si je ne me fais pas d'illusion, une régularité d'allures qui, dans ces difficiles questions, a été rarement atteinte, et que j'attribue au soin que j'avais mis à uniformiser autant que possible les conditions de l'expérience. Je ne me dissimule pas pourtant qu'elles sont encore incomplètes, et qu'elles soulèvent bien des questions auxquelles manque encore une réponse. Ainsi l'influence de la température ne peut-elle rien pour augmenter ou diminuer les doses actives de l'antiseptique? Un microbe acclimaté à un antiseptique déterminé est-il devenu plus capable ou plus incapable de résister à l'action d'un autre antiseptique? Y a-t-il,

dans ces questions d'antiseptiques, des contre-indications comme dans les questions de médicaments ? Telles sont quelques-unes des questions qu'il faut maintenant essayer de résoudre. Mais pour me borner aux résultats publiés ci-dessus, je crois qu'ils autorisent les conclusions suivantes :

1) Les organismes inférieurs soumis à l'action d'un antiseptique à doses graduellement croissantes acquièrent la faculté de vivre et de se développer dans des solutions de ces antiseptiques qui, agissant sur ces organismes non acclimatés, en empêchent le développement.

2) La force de résistance aux antiseptiques en général, ainsi que la faculté d'accommodation que nous venons de mentionner, sont différentes dans les divers microorganismes.

3) Les chiffres mesurant la puissance d'accommodation, que j'ai cités, et au delà desquels le développement des micro-organismes ne se fait plus, ne peuvent être considérés comme extrêmes que dans les conditions où se sont faites mes expériences; mais ils ne prouvent pas que, dans d'autres conditions plus favorables à l'acclimatation, les micro-organismes ne pourraient pas devenir plus capables de résister à l'action des antiseptiques [1].

1. Travail du laboratoire de microbiologie de la Sorbonne

NOTE SUR LE BOUTON DU NIL

Par le Dr A. CHANTEMESSE [1].

Le bouton du Nil, d'Alep, de Biskra, est une maladie fréquemment observée en Afrique et en Asie. Ses symptômes cliniques sont connus. Elle est contagieuse et inoculable, ainsi que l'ont démontré les observations de Weber, de Depéret et Boinet. Le microbe qui la produit a été décrit par M. Duclaux [2]. On ne peut, en effet, attribuer la découverte de cet organisme à MM. Depéret et Boinet, qui ont vu dans la lymphe exsudée d'un bouton de Gavsa, et exposée à l'air, divers bacilles et microcoques, avec lesquels ils ont produit une maladie mortelle chez le cobaye et minime chez le lapin, deux faits contraires aux résultats que fournit l'inoculation à ces animaux du germe spécifique.

Nous avons eu récemment l'occasion de contrôler et d'étendre les recherches des auteurs précédents. Nous ferons connaître un peu plus tard l'action du microbe atténué. Dans cette note nous voulons préciser quelques points de l'histoire de cet organisme, et faire disparaître les doutes au sujet de sa spécificité et de ses caractères diagnostiques. — Nous croyons pouvoir établir :

1° Que ce micrococque, étudié avec les procédés de culture usités en bactériologie, a des caractères spéciaux, morphologiques et biologiques, qui ne permettent pas de le confondre avec les autres staphylocoques et streptocoques pathogènes connus.

2° Qu'il est la cause unique de la maladie appelée bouton de Biskra, bouton d'Alep, du Nil, etc., puisque sa culture pure inoculée à l'homme reproduit la maladie en question.

3° Qu'il produit chez le lapin des effets variables avec la dose

1. Travail du laboratoire de M. le professeur Cornil.
2. *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 25 juillet 1884.

inoculée, tantôt une maladie aiguë, rapide, amenant la mort dans les premières 24 heures, et tantôt une affection chronique qui s'accompagne de lésions cutanées analogues à celles qu'on observe chez l'homme.

I

Nous devons à l'obligeance de M. le Dr Fouquet (du Caire) d'avoir pu étudier un bouton du Nil avant perforation de la peau, c'est-à-dire avant que des microbes étrangers à la maladie aient pu pénétré dans la tumeur.

Ce bouton siégeait sur la paroi interne du creux de l'aisselle à droite. La peau qui le recouvrait était faiblement adhérente à la tumeur, et celle-ci, du volume d'une petite noix, était mobile sur le tissu cellulaire profond du creux axillaire.

Le malade portait cette petite tuméfaction depuis une dizaine de jours. Elle était la suite d'une série de clous semblables, apparus en grand nombre dans la région du dos, après un bain froid pendant lequel le malade s'était longuement appuyé le dos nu contre les parois du bassin où il prenait son bain. Les bords ce bassin étaient tapissés de feuillage et de plantes aquatiques.

La peau qui recouvrait la petite tumeur fut soigneusement lavée avec de l'eau et du savon, puis avec une solution de sublimé à 5/1000, ensuite avec de l'alcool absolu. La peau fut séchée avec de l'ouate stérilisée, et incisée avec une lancette flambée. Dans l'incision on fit pénétrer la pointe de pipettes Pasteur, flambées, pour aspirer du pus et du sang.

Les liquides recueillis servirent à ensemencer du bouillon de viande peptonisé neutre, de la gélatine peptone, de la gélose ordinaire et de la gélose glycérinée, enfin des pommes de terre stérilisées et contenues dans de grandes éprouvettes suivant le procédé de Roux. Les cultures ont été conservées à la température de la chambre entre 18° et 22°.

Au bout de 2 jours la plupart des milieux présentaient une culture, sauf quelques-uns ensemencés avec du sang pur, qui restèrent définitivement stériles.

1° Le bouillon prit une teinte louche un peu blanchâtre.

2° La gélatine peptone montra un début de liquéfaction qui

alla s'accroissant lentement, de telle sorte qu'en douze jours la liquéfaction n'avait pas atteint le fond du tube.

Vers le sixième jour, la partie liquéfiée de la gélatine avait l'apparence d'un entonnoir de forme particulière que je ne puis mieux comparer qu'à la disposition que prend la gélatine ensemencée depuis trois jours avec du vibrion cholérique vivace; la portion liquide ressemble à deux troncs de cône, de longueur inégale, adossés par leur base, les deux extrémités supérieure et inférieure ayant un diamètre moindre que la région moyenne. A ce moment, la gélatine montre à sa surface supérieure, au point liquéfié, de petits grumeaux d'un beau jaune orange.

3° Sur la gélose, la culture prend l'image de petites taches saillantes d'un blanc mat et humide. Après cinq ou six jours la culture cesse de s'accroître, et la coloration blanche prend une nuance jaune, de plus en plus foncée, ressemblant tout à fait à la teinte de l'écorce d'orange.

4° Sur la gélose glycérinée suivant la méthode de Nocard et Roux, même apparence que sur la gélose simple.

5° Sur la pomme de terre, la culture prospère vite et possède dès le premier jour la couleur orangée. Les jours suivants, elle s'étend peu, et garde toujours sa forme saillante au centre, mince à la périphérie, et son aspect jaune et humide.

Examinées au microscope, les cultures contiennent uniquement des micrococques ténus qui se teignent facilement avec toutes les couleurs d'aniline. Ils mesurent de 0 μ. 5 à 1 μ., et se présentent sous forme de points isolés, de diplocoques et parfois de zooglées.

En tenant compte des caractères que ce microbe imprime aux milieux de culture, en laissant même de côté ses qualités pathogènes très spéciales, sur lesquelles nous allons revenir, on voit que la place de cet organisme en bactériologie est facile à déterminer.

Il diffère en effet complètement des autres staphylocoques et des streptocoques pathogènes connus. Le seul organisme auquel il ressemble par sa forme, sa couleur, etc., c'est le *staphylococcus pyogenes aureus* découvert dans le pus du furoncle par M. Pasteur.

Mais, à y regarder d'un peu près, les différences entre le microbe du bouton du Nil, ou microbe de Duclaux, et le staphylococcus pyogenes aureus sont très appréciables.

Les cultures sur gélatine peptone et sur pomme de terre des deux microbes diffèrent :

A. Sur gélatine, la liquéfaction du milieu est beaucoup plus rapide avec le staphylococcus pyogenes aureus. En 8 à 10 jours, dix centimètres cubes de gélatine ensemencée par l'aureus sont liquéfiés, tandis que cette liquéfaction n'est jamais complète avec le microbe du clou du Nil. En ensemençant simultanément avec l'un et l'autre organisme deux tubes d'une même gélatine, la différence est appréciable dès les premières 24 heures.

B. Sur la pomme de terre, la culture du microbe du clou du Nil donne une teinte orange en 24 heures, et les jours suivants la coloration jaune s'accentue de plus en plus. La culture reste cantonnée aux points d'ensemencements; sa partie centrale est un peu saillante et humide; ses bords irréguliers et amincis.

Ce n'est qu'au bout de 4 ou 5 jours que la teinte jaune apparaît sur la pomme de terre ensemencée avec l'aureus. Ici, la culture se limite par un bord légèrement saillant formé par une accumulation de petits grains jaunes secs, plus fortement colorés que le centre.

On voit que les caractères énoncés ci-dessus suffisent pour établir la différence entre les deux microbes.

II

Le bouton du Nil étant chez l'homme une affection bénigne, qui guérit vite lorsqu'elle est convenablement soignée, nous avons fait l'expérience suivante. Une épingle flambée a été trempée dans une culture sur gélatine du microbe de bouton du Nil. L'épingle a été mise à sécher pendant quelques jours dans une enveloppe stérilisée. Elle a servi ensuite à faire une piqûre sur la face dorsale de l'avant-bras d'un homme adulte. Dès le lendemain une légère tuméfaction arrondie, rouge, chaude, mesurant 2 centimètres de diamètre, avait apparu.

Le point piqué était un peu saillant, rouge, mélangé d'une teinte grisâtre. On eût pu croire à l'existence d'un petit furoncle à son début. Le surlendemain, la tuméfaction s'était étendue et mesurait environ 6 centimètres de diamètre. Elle présentait toujours un peu de chaleur, de rougeur et d'induration. Les ganglions sous-axillaires étaient faiblement douloureux et peut-être

un peu augmentés de volume. Les veines sous-cutanées autour de la tuméfaction contenaient plus de sang qu'à l'ordinaire. Le malade n'avait pas de fièvre; il vaquait à ses affaires comme d'habitude et ne ressentait une douleur assez vive qu'à l'occasion des mouvements.

Le cinquième jour une petite collection purulente s'était formée au-dessous de la piqûre, et elle s'ouvrait spontanément deux jours après. Le pus contenait à l'état de pureté le microbe du clou du Nil.

Le huitième jour, la perte de substance mesurait à peu près le quart de l'étendue totale de la tuméfaction. Elle était irrégulièrement circulaire; les bords minces, taillés en forme de cratère, étaient décollés, tomenteux et n'adhéraient pas au tissu cellulaire sous-cutané. Ainsi disposée, la plaie avait pris la forme dite en bouton de chemise. La suppuration était peu abondante. Autour de la plaie, la tuméfaction était recouverte d'une peau rouge, lisse, dont l'épiderme superficiel se détachait par lambeaux.

Pansée avec une solution de sublimé, la plaie ne tarda pas à se guérir. Le douzième jour la tuméfaction s'était affaissée, et la plaie était recouverte d'une croutelle brune et sèche.

Pendant longtemps encore, il resta au siège de la tumeur une modification des tissus. La peau était plus lisse que dans les régions voisines et elle était un peu moins mobile sur les tissus profonds.

Une seconde inoculation faite chez une autre personne avec la culture pure du microbe du clou du Nil donna les mêmes lésions que précédemment. Elles étaient tellement semblables que nous nous dispensons de les décrire.

III

Dans le travail que nous avons cité, M. Duclaux a établi que le microbe du bouton de Biskra était capable de subir une atténuation très rapide.

Une culture dans du bouillon de veau concentré, vieille de 2 ou 3 jours, jouit de propriétés virulentes et gangréneuses très intenses. Au bout de 10 jours, la virulence a diminué. Au bout de 2 mois, l'inoculation de la culture est tout à fait inoffensive de quelque façon qu'elle soit faite. Mais il suffit d'ense-

mencer dans du bouillon de veau cette culture de 2 mois, pour avoir au bout de 2 jours un liquide très gangréneux et très virulent.

En injectant dans la veine de l'oreille d'un lapin un quart de centimètre cube d'une culture jeune, MM. Duclaux et Heydenreich [1] ont fait périr l'animal en 16 heures. La même culture injectée sous la peau amenait une gangrène rapide, large comme la main. Le sphacèle s'éliminait et laissait place à un retour complet à la santé.

Avec une culture atténuée, on produisait, suivant le mode de pénétration du virus, soit une gangrène très limitée, soit une maladie chronique caractérisée par des éruptions cutanées de clous gangréneux à leur sommet, qui rappelaient par leurs caractères objectifs ceux du clou de Biskra.

Les résultats de nos expériences chez les animaux confirment dans leur généralité les faits avancés par MM. Duclaux et Heydenreich. Nous avons produit une mort rapide en inoculant dans la veine de l'oreille d'un lapin un centimètre cube d'une culture du microbe du clou du Nil, et nous avons occasionné une maladie chronique accompagnée d'une dermatite spéciale en injectant une dose de culture beaucoup moindre. Nous n'avons pas vu apparaître chez nos animaux les formes de gangrène rapide ou les pachyméningites signalées dans le travail cité. La raison de ce fait réside probablement dans le mode de conservation des cultures. En effet, tandis que MM. Duclaux et Heydenreich se sont servis de bouillons ensemencés et gardés dans une étuve dont la température marquait environ 37°, nous avons utilisé uniquement des cultures faites et maintenues à la température de la chambre, entre 18° et 22°.

Le mode si particulier de réaction de cet organisme dans des cultures jeunes et dans des cultures relativement peu âgées, peut nous expliquer les changements qu'il paraît subir dans ses propriétés en présence de simples agents physiques.

Dans les expériences de MM. Duclaux et Heydenreich, on est tenté d'invoquer les modifications que subit le microbe en conflit avec l'oxygène dans un milieu nutritif qui se raréfie. La température, aide puissant de l'oxygène, restait à 37°. Dans les

1. *Archives de physiologie*, 1884.

nôtres, la température marquant un chiffre bien inférieur, les effets des inoculations ont été variables, non pas avec l'âge des cultures, mais avec la dose du virus inoculé. Depuis l'apparition d'une lésion éphémère, jusqu'à l'évolution de boutons qui se résorbent, d'autres qui mûrissent et suppurent, nous avons vu des formes pathologiques dissemblables.

Un centimètre cube injecté dans la veine entraîne la mort en 18 heures, une goutte laisse survivre l'animal 15 jours. Il ne succombe plus à une septicémie; il meurt avec des abcès profonds et cutanés. Les reins sont atteints d'une néphrite intense, cause principale de la mort, et le sang ne contient plus de microbes.

Cette virulence variable explique l'opinion de Finkelstein[1] qui a trouvé le microbe de Duclaux dans le clou de Pendjeh et qui déclare que cet organisme inoculé aux lapins fait apparaître de petits boutons qui ne s'ulcèrent jamais.

INOCULATIONS INTRA-VEINEUSES.

Expérience I. Le 6 septembre, à 6 heures du soir, on inocule un lapin dans une veine de l'oreille avec 1 centimètre cube de culture sur gélatine, liquéfiée, vieille de 10 jours, conservée à la température de la chambre.

Le 7 septembre vers midi, le lapin meurt, l'autopsie a lieu une heure après la mort.

Autopsie. *Ouverture de l'abdomen.* — L'intestin est rempli de matières semi-liquides, les plaques de Peyer et les follicules sont un peu développés. L'estomac contient une grande quantité d'aliments, et sa surface interne est parsemée d'ecchymoses. La rate, de coloration foncée, a un volume normal, et ne présente rien de particulier sur la surface externe.

Les reins sont plus volumineux que d'habitude. La capsule se détache bien; à la coupe on voit, çà et là dans la substance corticale, des taches plus foncées qui ont la forme de cônes à base périphérique. Sur la surface du rein dépouillé de sa capsule, on distingue un assez grand nombre de petites taches rouges foncées, les unes à peine visibles à l'œil nu, les autres du volume d'une tête d'épingle. Elles paraissent formées d'infarctus récents.

Le foie paraît aussi un peu plus gros que normalement. Il a une couleur rouge foncée ; en plusieurs points, surtout au niveau du bord antérieur, on voit des taches brunes ou brun rouge qui paraissent être des infarctus. Leur volume varie d'une tête d'épingle à celui d'un petit haricot.

1. Zur Frage de Mikroparasiten des Pendjeh Geschwüres. — *Kaukas. Sammelschaft der Ges. d. Kauk. Aerzte* 1886.

Dans les plèvres, petite quantité de sérosité rougeâtre. A la partie moyenne du lobe inférieur du poumon droit, on note la présence de taches brun rougeâtre qui tranchent sur la coloration rosée du tissu.

Mêmes lésions dans le poumon gauche. Le péricarde contient une petite quantité de sérosité citrine.

Le cœur est rempli de sang dans ses deux cavités. On inocule un tube de gélatine avec le sang du ventricule droit.

Trois jours après, il s'était développé une belle culture pure du microbe.

Les reins, les poumons, le foie et la rate sont examinés au microscope.

Les reins présentent une néphrite aigue généralisée assez intense. Les vaisseaux sont dilatés, les épithéliums atteints de tuméfaction trouble. En plusieurs points on trouve des embolies formées par des zooglées de microcoques. La rate n'offre pas de lésions graves, et ne contient que rarement des microbes.

Les poumons, au niveau des points atélectasiés montrent une congestion des capillaires avec exsudation de sang dans beaucoup d'alvéoles. L'épithélium alvéolaire est partout tuméfié. En certains points la pneumonie catarrhale est très intense. Des microcoques en zooglées siègent çà et là dan les alvéoles.

Le foie ne présente pas de lésions avancées. Ses vaisseaux capillaires charrient des microcoques isolés.

Expérience II. Le 7 septembre, on injecte dans la veine médiane de l'oreille droite d'un lapin 2 gouttes de la culture qui avait servi à inoculer le lapin de l'expérience I.

Pendant les premiers jours qui suivirent l'inoculation, l'animal parut peu malade; l'oreille inoculée présentait cependant une rougeur diffuse, œdémateuse, analogue à celle qui se montre le lendemain du jour où l'on a fait une inoculation dans l'oreille du streptocoque de l'érysipèle. La rougeur s'effaça peu à peu.

Le 19 septembre, l'animal avait beaucoup maigri; il marchait péniblement du train de derrière.

L'oreille droite présentait sur la partie médiane du bord externe, à 3 centimètres du lieu de l'inoculation, un nodule du volume d'une petite noisette. Ce nodule avait une apparence blanchâtre demi-transparente et fluctuante. De ses extrémités antérieures et postérieures partaient 2 traînées lymphangitiques dures. La traînée antérieure aboutissait à un second petit nodule, gros comme une lentille, enchassé dans les tissus de l'oreille.

Le 20 septembre, le premier nodule s'était ouvert et avait laissé s'écouler un pus blanc, épais, caséeux.

Un tube de gélatine, inoculé avec ce pus, a donné une culture du microbe du clou du Nil. Un second tube fut inoculé avec du sang de ce lapin; il resta stérile.

Le 22 septembre, le lapin succomba.

Autopsie. — L'oreille droite présente les deux tumeurs dont nous avons parlé, reliées l'une à l'autre par des traînées lymphangitiques. Le gros nodule ulcéré et à demi vidé porte une croutelle brune, épaisse. Le petit est rempli de pus caséeux. La traînée lymphangitique contient un suc non purulent.

Au milieu de l'oreille gauche, petite tumeur grosse comme un pois, à contenu caséeux. Sous la peau du crâne, immédiatement au-dessus de l'œil gauche, masse caséeuse du volume d'une petite noisette, indépendante de la cavité cérébrale.

Le péritoine renferme une petite quantité de sérosité citrine.

L'estomac et l'intestin sont remplis de matières digérées ou non; les parois ne sont pas altérées. Le rein droit est plus volumineux que normalement. Il porte sur le bord supérieur de sa surface externe une tumeur blanche, grosse comme une lentille, qui fait saillie sous la capsule. Autour d'elle, le tissu est fortement hypérémié.

Le rein gauche est tuméfié. La capsule enlevée, on voit en un point de sa surface un cône déprimé qui ressemble à un infarctus ancien.

Le foie est gros. On trouve çà et là des points blanchâtres déprimés du volume d'une tête d'épingle. Rate et poumons d'apparence normale.

La vessie est très distendue. Elle contient 150 grammes d'un liquide clair qui renferme une grande quantité d'albumine et des microbes. Le cerveau, les méninges cérébro-spinales, la colonne vertébrale n'offrent pas de lésions appréciables.

Le sang du cœur inoculé dans un tube de gélatine reste infertile. Les inoculations faites avec les tumeurs sous-cutanées donnent des cultures positives.

Le foie, la peau, les reins sont examinés au microscope.

Le foie présente des modifications profondes. La plupart des espaces portes sont atteints d'inflammation lente prédominant autour des canaux biliaires et de l'artère hépatique. Les lésions varient avec les régions et le volume des espaces portes. Beaucoup de ces derniers sont reliés les uns aux autres par des trainées de cellules jeunes qui paraissent formées par un retour des cellules hépatiques à l'état embryonnaire. Çà et là, des petits abcès plus ou moins gros dans lesquels les microcoques se colorent à peine. Autour des abcès, on voit des lacunes remplies de sang, siégeant en un point quelconque du parenchyme auquel elles donnent un peu l'apparence alvéolaire.

Les reins présentent une néphrite épithéliale diffuse avec dilatation vasculaire autour de petits abcès de volumes très inégaux.

Des coupes ont été faites sur le fragment du pavillon de l'oreille qui

portait un petit nodule caséeux. La suppuration s'est faite à la limite externe du cartilage. Ce dernier est enflammé, les capsules s'ouvrant les unes dans les autres et participant à la formation de l'abcès. Encore ici les microbes sont atteints pour la plupart de mortification, et se teignent très difficilement.

INOCULATIONS SOUS-CUTANÉES.

Expérience III. Le 7 septembre on inocule, avec la culture qui a servi pour les expériences précédentes, un lapin sous la peau du ventre. L'animal reçoit du côté droit une demi-goutte de culture et du côté gauche 2 gouttes. Les jours suivants, il reste en parfaite santé. On ne distingue aux points d'inoculation qu'une faible rougeur qui s'efface peu à peu.

Expérience IV. Le 22 septembre, un lapin est inoculé sous la peau du ventre avec un demi-centimètre cube de culture dans du bouillon, vieille de deux jours, développée à la température de la chambre (20°).

Le 25 septembre, l'animal porte dans la région inoculée deux tumeurs adjacentes rouges, douloureuses au toucher, grosses l'une comme une noisette, l'autre comme une petite noix. Pas d'autres troubles appréciables de la santé.

Le 5 octobre, les tumeurs sous-cutanées sont moins grosses et moins rouges. Elles paraissent se résorber lentement.

Expérience V. Le 22 septembre, un lapin reçoit sous la peau du ventre un demi-centimètre cube de culture dans du bouillon, développée à la température de 20° et vieille de 14 jours.

Le 25 septembre, on voit au point d'inoculation une tumeur rouge douloureuse, grosse comme une noix.

Le 27 septembre, la tumeur est semi-fluctuante; de ses extrémités antérieures et postérieures, partent des plaques d'induration cutanée larges de trois centimètres carrés.

L'animal reste assez bien portant; il ne maigrit pas.

Le 1er octobre, la tumeur unique semble se décomposer en quatre lobes hémisphériques de volumes inégaux.

L'un des lobes, plus volumineux que les autres, est tapissé par une peau amincie au-dessous de laquelle on distingue par transparence la substance caséeuse.

Le 5 octobre, un des lobes s'est ouvert spontanément, a éli-

miné une partie de sa matière purulente et s'est recouvert au point d'ulcération d'une croûte jaune, brunâtre, épaisse.

Les expériences suivantes ont été faites sur des cobayes et ont montré que ces animaux présentent au microbe du clou du Nil une résistance plus grande que les lapins.

Expérience VI. Le 25 septembre, deux cobayes sont inoculés sous la peau du ventre avec un demi-centimètre cube de culture dans du bouillon.

Le premier reçoit une culture vieille de 18 jours.

Le lendemain et les jours suivants, il n'apparaît au point d'inoculation ni rougeur, ni tumeur.

Le cobaye reste toujours bien portant.

Le second reçoit la même quantité d'une culture vieille de 6 jours.

Le 27, on voit apparaître une petite plaque indurée, sous-cutanée.

Le 30, la petite tumeur s'était accrue jusqu'à atteindre le volume d'un haricot.

Le 5 octobre, la tumeur est devenue plus petite et plus dure; elle se résorbe manifestement.

L'animal paraît bien portant.

Ce qui précède nous paraît confirmer les propositions émises au début de cette note.

Le microbe du clou du Nil, de Penjeh, de Biskra, etc., découvert par M. Duclaux, est un organisme distinct des autres micrococques pathogènes connus. Sa spécificité est certaine. Inoculé aux lapins il détermine des accidents pathologiques variables avec la dose et le mode de pénétration du virus.

Chez l'homme il donne la maladie du bouton du Nil.

RECHERCHE DU BACILLE TYPHIQUE DANS LES EAUX D'ALIMENTATION DE LA VILLE DE PARIS,

Par M. A. LOIR.

Dans les premiers jours du mois d'août dernier, l'Administration des Eaux annonça par voie d'affiches qu'elle livrerait à la consommation publique, dans le Ve arrondissement, à partir du 2 jusqu'au 23 août, de l'eau de Seine au lieu d'eau de la Vanne.

Le 3 août, j'ai mis en état le filtre Chamberland de mon logement particulier de la rue Vauquelin. C'est un filtre à 5 bougies, plongeant dans un seau en zinc que l'on remplit matin et soir de l'eau puisée au robinet de l'appartement. Ce filtre donne 13 litres d'eau filtrée en 24 heures.

Les ensemencements faits avec l'eau prise à sa sortie du filtre ont toujours été négatifs.

Le 23 août j'ai recueilli l'eau restant dans le seau : c'était le résidu de 260 litres environ ayant passé par le filtre. Il y avait un litre et demi d'eau trouble jaunâtre. J'ai ensemencé avec cette eau, sous la bienveillante direction de M. le Dr Chantemesse, des plaques de gélatine phéniquée suivant la méthode de MM. Chantemesse et Widal. Sur plusieurs plaques les colonies du bacille typhique se sont montrées de bout de 2 à 3 jours, colonies transparentes, nacrées, à contours irréguliers, qui, examinées à un faible grossissement, rappellent les circonvolutions de l'intestin grêle enroulées sur elles-mêmes. Semées sur la pomme de terre, ces colonies donnaient, au bout de quelques jours, cet aspect de traînées humides difficiles à voir, spécial aux cultures du bacille typhique. Une parcelle de ces cultures examinée à un fort grossissement dans une goutte de solution faible de fuchsine, montrait le bacille mobile avec ses mouvements particuliers d'oscillation. Il y avait donc dans l'eau livrée à la consommation dans le Ve arrondissement, du 2 au 23 août, le germe de la fièvre typhoïde.

Il serait intéressant de savoir si cet arrondissement a été frappé plus particulièrement que les autres pendant l'épidémie qui a sévi vers la fin du mois d'août. Mais pour cela, il faut attendre la statistique publiée à la fin de chaque année par le ministère du commerce.

REVUES ET ANALYSES

SUR LES MICROBES PHOSPHORESCENTS

MICHAELIS. Sur la phosphorescence de la mer du nord. *Hambourg* 1830. — PFLUGER, Phosphorescence des organismes vivants. *Pflügers Archiv.* X, 1875, et X, 1875 — NUESCH. Sur la viande phosphorescente. *Gaea* 1877, n° 9. — Sur les bactéries lumineuses, Bâle 1885. — O. LASSAR. Les micrococques de la phosphorescence, *Pflug. Archiv.* XXI, 1880 — F. LUDWIG. Les fonctions des champignons *Greiz*, 1882; *Hedwigia* 1884, n° 3; et *Zeitschr. f. Pilzfreunde*, 2e année — F. LUDWIG. Sur l'étude spectroscopique des champignons photogènes. *Zeitschr. f. Wissenschaft. Mikroskopie.* I 1884. Dr FISCHER. Recherches bactériologiques pendant un voyage aux Indes *Zeitschr. f. Hyg.*, t. I. — F. FORSTER. Sur quelques propriétés des bactéries lumineuses. *Centralbl. f. Bacter. u. Parasit*, 1887, t II. — F. LUDWIG. Recherches faites sur les bactéries photogènes, *Centralbl.*, 1887, t II.

Les phénomènes de phosphorescence sont extrêmement fréquents à la surface de la terre, et ont toujours frappé l'attention. Depuis Aristote, qui signale la phosphorescence des poissons de mer morts et celle de la viande, jusqu'aux temps modernes, en passant par la période qui a suivi la découverte du phosphore, les savants se sont ingéniés à étudier la cause du phénomène. Chose singulière, il a toujours paru moins surprenant et moins inexplicable chez les matières minérales ou les animaux morts que chez les êtres vivants.

C'est qu'avec le phosphore, le bois mort, la viande de poisson, on avait la ressource du mot combustion lente, qu'on invoquait comme explication, sans dire en quoi les combustions lentes lumineuses différaient de celles qui ne l'étaient pas. Employé dans ce sens vague, ce mot de combustion lente pouvait aussi s'appliquer aux êtres vivants, et il n'y avait aucune raison pour que la phosphorescence ne fût un caractère physiologique de la vie de certains êtres ou de certains tissus.

Le champ des organes et des animaux phosphorescents s'est, en effet, élargi peu à peu, mais nous n'avons à parler ici que de son envahissement dans le monde des microbes. On sait depuis longtemps qu'il comprend beaucoup d'espèces microscopiques, telles, par exemple, que les noctiluques auxquelles est due, dans certains cas, la phosphorescence de la mer. Michaelis eut le premier l'occasion de remarquer que de l'eau de mer phosphorescente restait phosphorescente, après une filtration sur un papier assez fin

pour retenir les infusoires, mais qu'elle cessait de l'être après filtration sur un très fin papier d'imprimerie. C'était montrer à la fois que la phosphorescence n'était pas due à une matière dissoute, mais à un précipité très fin, formé de matériaux plus petits que les noctiluques et les autres infusoires lumineux, et que le microscope montrait composés presque uniquement de bactéries.

La même conclusion, appuyée à peu près par la même expérience, ressort des travaux de Pflüger. En examinant au microscope le mucus lumineux qui recouvrait une tête de morue, il le vit composé de milliards de granules, tantôt isolés, tantôt en files de deux ou plusieurs globules, qui sont des êtres vivants, et qu'il suffit d'arrêter par un filtre suffisamment fin pour enlever toute phosphorescence à l'eau qui les contient, pendant que le filtre reste lumineux. Les conditions physiques de la phosphorescence, pour ces êtres infiniment petits, sont d'ailleurs les mêmes que celles que d'autres expérimentateurs avaient trouvées pour des animaux plus gros. La présence de l'oxygène est nécessaire ; la putréfaction détruit la phosphorescence. Pflüger trouve, en outre, que pour la produire, au moins avec les espèces qu'il a étudiées, il faut de l'eau de mer ou au moins une solution salée. Quant à la relation de ces faits avec la phosphorescence de l'eau de mer, elle est facile à saisir, si on admet qu'il y a dans l'eau de mer des germes de bactéries lumineuses qui se développent sur les corps morts de poissons, et en général partout où l'eau de mer renferme une certaine quantité de matière organique nutritive.

Les poissons et l'eau de mer ne sont pas seuls à être phosphorescents. On a observé, depuis longtemps, la phosphorescence de la viande conservée dans les abattoirs, et dans un cas dont il a été témoin et dont il a fait une bonne étude, Nuesch a trouvé que le phénomène était dû à des micrococcus qu'il a appelés *Bacterium lucens*. C'était, comme on l'a fait fréquemment en pareil cas, faire marcher la nomenclature plus vite que la science. Il y avait déjà le nom de *Micrococcus phosphoreus*, donné par Cohn au microbe étudié par Pflüger. Y avait-il deux espèces pour ces deux noms, ou une, ou trois, ou dix? Personne ne le savait.

L'étude des espèces fut à peine ébauchée par Lassar, qui, sans faire encore de cultures, étudia avec des réactifs colorants la matière phosphorescente apparue sur de la viande de porc, et reconnut, partout où il y avait des lueurs et pas ailleurs, des granules ronds, à contours très nets, formant des traînées ou des colonies plus ou moins volumineuses. Il réussit à les transplanter sur des viandes saines à la condition d'ajouter un peu de sel.

F. Ludwig réussit à son tour à transplanter sur de la viande fraîche des microbes phosphorescents de la chair de poissons de mer, et conclut de son expérience et de la comparaison des espèces développées dans les deux cas, qu'il y avait identité entre les unes et les autres. Cette conclusion n'est légitime que si on la prend dans un sens restreint, et si on entend seulement que les espèces qui se développent sur les poissons peuvent aussi se développer sur la viande; il ne faudrait pas en conclure qu'il n'y a qu'une espèce de microbes phosphorescents.

Ceux que Ludwig a obtenus sont des micrococcus ronds, à contours épais, formant des chaînes plus ou moins longues, et se groupant sur la viande en colonies plus ou moins volumineuses. Ils peuvent être cultivés sur la gélatine-peptone à la condition que le milieu soit un peu alcalin et salé. Les colonies y donnent, lorsqu'elle sont examinées à la loupe dans l'obscurité, au commencement de leur développement, l'impression du ciel rempli d'étoiles ou plutôt d'un amas d'étoiles. La phosphorescence s'étend ensuite sur toute la surface, et disparaît quand la gélatine se liquéfie, pour reparaître quand cette gélatine liquéfiée est étendue sur un morceau de viande. L'auteur ne semble pas éloigné d'attribuer ce résultat à ce que les micrococcus ne sont pas lumineux par eux-mêmes, mais le deviennent par suite de la sécrétion d'un corps phosphorescent analogue à ceux qu'a étudié Radziszewski. Cela est possible, mais l'expérience ne prouve pas autre chose que ceci, qu'il faut de l'air pour la phosphorescence.

Ce microccocus résiste bien à l'action du froid, et a pu être porté à — 10° ou — 15°. sans cesser d'être lumineux. De la viande phosphorescente, chauffée a 38 on 39°, cessé de l'être, mais l'est redevenue au bout de quelques heures. A 47°, elle s'éteint définitivement.

L'examen spectroscopique montre un spectre d'émission continu s'étendant depuis la ligne *b* jusqu'au violet dans le spectre de Fraunhofer, c'est-à dire embrassant la presque totalité des radiations lumineuses. Avec tous ces caractères, ce micrococcus, auquel M. Ludwig a donné le nom de *M. Forsteri*, n'est pas très nettement défini, mais il se distingue pourtant assez bien, comme genre, des autres bacilles lumineux dont il nous reste à parler.

Le premier en date a été rapporté par M. le D[r] Fischer d'un voyage aux Indes : c'est un petit bâtonnet arrondi à ses extrémités, ressemblant un peu au bacille-virgule, et recouvrant, en 24 heures, d'une couche phosphorescente, les poissons sur lesquels on l'ensemence. La lumière a une couleur vert bleuâtre. Chauffé à 40°, ce bacille perd tout pouvoir lumineux. Il liquéfie la gélatine.

Un autre microbe phosphorescent a été observé par le D[r] Hermes, et nommé *Bacterium phosphorescens*, car ce n'est pas, à proprement parler, un bacille. Il est plus court et plus ramassé que celui de Fischer. Il ne liquéfie pas la gélatine. C'est aux basses températures de 6 à 10° qu'il se développe le plus vite, quand on le transporte sur un morceau de poisson, tandis que celui de Fischer préfère les températures de 20°-30°. Sa lumière est vert émeraude.

Le microbe décrit par le D[r] Forster semble différent des deux qui précèdent : c'est un gros et court bâtonnet aisé à cultiver sur la gélatine, à la condition qu'on y ajoute 2 à 3 °/₀ de sel marin, et ne la liquéfiant pas. Dans un milieu nutritif fabriqué avec de la chair de poisson, il pousse encore bien en présence de 6 °/₀ de sel. A 7 °/₀, il se ralentit, et s'arrête pour des doses supérieures. D'un autre côté, le mélange avec de l'eau distillée le tue au bout de quelques instants. Ici encore, la phosphorescence exige la présence de l'air, et la lumière est assez vive pour qu'on ait pu

photographier des plaques lumineuses dans l'obscurité. Cette lumière se prête aussi à l'examen spectroscopique : elle donne un spectre continu, beaucoup moins étendu que celui du microbe de Ludwig, attendu qu'il ne commence guère qu'à l'orangé pour finir avant le violet moyen. Mais les questions d'intensité de la lumière jouent un tel rôle dans ces questions de longueur du spectre, qu'il n'y a peut-être pas grand fond à faire sur ces différences.

On en trouve de plus nettes dans l'étude de l'action de la température. Le bacille, que M. Forster a étudié avec M. Tilanus, ressemble au coccus de Pflüger en ce qu'il se cultive et luit à peu près également bien aux températures comprises entre 0° et 20°. A 32°, il commence à n'être plus lumineux. Chauffé quelques heures à 35-37°, en cultures pures, il meurt. En revanche, il croît presque aussi rapidement dans la glace fondante qu'à la température ordinaire. Il semble donc bien distinct de tous ceux dont il a été question plus haut.

Il y a par conséquent plusieurs espèces de microbes lumineux, et, à vrai dire, cette conclusion n'a rien qui puisse surprendre. Il est même sûr qu'on en trouvera d'autres. Tous ceux que nous venons de passer en revue aiment les solutions salées. Mais il est des phénomènes de phosphorescence, sur le bois mort ou certains champignons, qui s'accomplissent tout à fait en dehors de la présence du sel marin. On en a signalé aussi dans certaines sécrétions : la sueur, le pus, les crachats, l'urine. La phosphorescence de la mer elle-même semble n'être pas toujours due aux mêmes causes. Tantôt elle ne se manifeste que dans l'eau agitée par les brisants, les aspérités d'une côte ou le sillage d'un navire ; tantôt c'est une couche brillante et continue, flottante à la surface de la mer en repos. Les espèces photogènes sont donc sans doute très nombreuses, mais les cultures qu'elles donnent sont si belles et si attachantes qu'elles ne tarderont certainement pas à être bien connues.

Dx.

Di Vestea et Zagari. — Compte rendu d'une année d'observations et d'expériences sur la rage, et sur la méthode de traitement préventif de Pasteur. *Giorn. internaz. d. scienze mediche*, IX, Naples 1887.

Il y a un peu plus d'un an qu'ont été commencées au laboratoire clinique de M. le Prof. Cantani, à Naples, les expériences sur la prophylaxie de la rage par la méthode Pasteur, et les premiers résultats sont des plus probants et des plus encourageants, car sur 155 personnes traitées, dont 131 mordues, depuis plus de trois mois, il n'y a eu que deux morts. Encore l'une d'elles est-elle douteuse, car d'abord il n'est pas sûr qu'elle ait eu lieu par rage, et, d'un autre côté, on aurait le droit de ne pas la compter au passif du traitement, attendu qu'elle s'est produite seulement six jours après la fin des inoculations.

Mais le mémoire de MM. di Vestea et Zagari a un autre intérêt que de rapporter les résultats de cette brillante statistique, il contient des recherches originales sur divers points dont quelques-uns sont du plus haut intérêt.

C'est en étudiant l'inoculation intracrânienne qu'ils les ont rencontrés. Nous passerons rapidement sur ceux qui démontrent que le traumatisme de la trépanation n'a par lui-même aucune part dans la production des phénomènes qui forment le cadre clinique de la rage expérimentale. Ne donnent cette rage aux animaux trépanés que les matériaux infectés du virus rabique.

Mais ce virus rabique doit-il être emprunté à un cas de rage en pleine évolution? N'y en aurait-il pas dans l'axe cérébro-spinal d'un chien vacciné par la méthode Pasteur qu'on tue ou qui meurt par une cause accidentelle, ou d'un animal trépané et inoculé de la rage qu'on tue pendant la période d'incubation?

La première partie de ce problème rappelle une judicieuse question de M. Bouley, demandant à M. Pasteur, à l'Académie des sciences, si un chien vacciné et ayant acquis l'immunité ne pourrait pas encore être dangereux pour d'autres chiens qui viendrait à mordre. Ce n'est pas probable, mais encore c'est-il la peine de s'en assurer. C'est ce qu'ont fait MM. di Vestea et Zagari. Ils ont pour cela essayé ce que donnait l'inoculation du bulbe d'animaux vaccinés depuis des temps variables, d'un chien vacciné depuis trois mois et mort de langueur, d'un lapin tué 26 jours après la vaccination, et enfin de trois petits lapins vaccinés par une méthode très intensive et très rapide, car ils avaient tous reçu sous la peau, de 2 heures en 2 heures, la série des moelles de 14 jours à 0 jour. Le premier n'avait subi qu'une seule série d'inoculations et avait été tué trois jours après. Le second en avait subi deux et avait été tué le surlendemain. Le troisième en avait subi trois, et avait été tué au bout de 6 jours.

Aucun des bulbes de ces animaux ne s'est montré virulent.

Ceci résolvait, au moins dans la limite que comporte ce procédé expérimental, la première partie du problème. Pour savoir maintenant ce qu'il advenait avec les animaux trépanés, on a tué, en les saignant avant la fin de la période d'incubation, des lapins inoculés avec du virus fixe, et on a essayé l'inoculation de leur bulbe et de leur renflement lombaire. Quelques-unes de ces expériences ont été absolument négatives, mais dans d'autres s'est révélé le fait très important qu'on peut saisir chez les lapins trépanés un moment où le bulbe est virulent alors que le renflement lombaire ne l'est pas encore.

Il semble donc que la culture du virus soit progressive le long de la moelle, et cette expérience nous amène sur un terrain encore peu exploré, le rôle du tissu nerveux dans la transmission du virus rabique. Par quelle voie circule celui qui reste dans la morsure faite par un animal enragé? Les expériences de M. Pasteur témoignent qu'il peut être emporté par la circulation, en dehors de toute voie lymphatique ou nerveuse. Mais ne peut-il pas aussi se transmettre par voie exclusivement nerveuse?

Pour le savoir, MM di Vestea et Zagari ont inoculé du virus fixe dans le nerf sciatique d'un lapin et d'un chien, et ont vu ces animaux périr au bout de quelque temps, avec tous les symptômes de la rage par trépanation. Beaucoup d'autres expériences leur ont montré que cette voie d'inoculation est tout aussi sûre que l'inoculation sous la dure-mère.

On pourrait objecter que le virus a pu suivre les lymphatiques qui accompagnent le nerf. A cela, MM. di Vestea et Zagari répondent que la réussite de l'opération est d'autant plus sûre, et l'incubation d'autant moins longue, que l'inoculation reste mieux localisée dans le tissu nerveux ; que le résultat devient chanceux quand l'inoculation est faite dans la gaine ; enfin qu'en excisant après l'opération le nerf sciatique au-dessus du point lésé, et en cautérisant l'extrémité du bout périphérique, on peut arrêter l'évolution de la maladie, ou au moins la rendre beaucoup plus longue. Nous ne nous arrêterons pas davantage sur ce point, à propos duquel il n'y a pas de solution nette, peut-être parce que les auteurs se rapprochent de l'*absolu* en pensant que la voie de transmission est exclusivement nerveuse, et qu'il n'y a rien d'absolu ni dans la physiologie des virus, ni dans celle des animaux.

MM. di Vestea et Zagari auraient peut-être borné là leurs expériences s'ils n'avaient pas été « incités à les répéter et à les varier par l'observation de deux cas de rage humaine, qui semblaient montrer un rapport entre la forme clinique de la rage et le siège de la morsure. Il s'agissait en fait de deux individus mordus l'un au membre inférieur, l'autre à la main, et tandis que dans le premier, le cadre clinique de la rage, commencé par des symptômes spinaux, s'était terminé par des symptômes bulbaires, la marche avait été parfaitement inverse dans le second ».

Il faut se féliciter de ces deux exemples si nets, s'ils ont conduit MM. di Vestea et Zagari à de nouvelles expériences, mais il ne faudrait pas, je crois, considérer comme nécessaire cette relation entre la forme clinique de la rage et le siège de la morsure. Elle se comprend et s'explique facilement avec la voie purement nerveuse pour la transmission du virus, et c'est peut-être pour cela qu'elle a frappé les savants italiens, mais, s'il y a aussi transmission du virus par la circulation, cette relation devient beaucoup moins nette et beaucoup plus inexplicable.

Quoi qu'il en soit, MM. di Vestea et Zagari ont essayé de répondre à la question ainsi posée en inoculant des lapins, tantôt dans le nerf sciatique et tantôt dans le nerf médian, tantôt avec le virus fixe, tantôt avec celui de la rage des rues, et voici le résumé des phénomènes généraux observés dans cette série d'expériences.

La durée d'incubation est un peu plus longue que pour les lapins trépanés, et semble plus influencée par les variations de résistance individuelle. Elle a été en moyenne de 18 jours pour 9 cas d'inoculation avec le virus de la rage des rues et de 9 jours pour 27 inoculations du virus fixe. Elle est, d'ailleurs, à peu près la même, qu'on opère avec le sciatique ou le nerf médian.

La fin de la période d'incubation est marquée par des altérations dans la mobilité, puis, par la paralysie du membre inoculé, bientôt suivie de la paralysie du membre correspondant. Chez un animal inoculé dans le nerf sciatique, il y a donc une paralysie du train postérieur, généralement accompagné d'une paralysie de la vessie. Puis la paralysie gagne la partie antérieure du corps, avec prédominance du côté de l'inoculation. Finalement, il devient complètement immobile, et ne saurait alors être distingué d'un

lapin trépané. Inoculé dans le nerf médian, l'animal présente, au contraire, d'abord la paresse et la paralysie du membre inoculé, puis vient, après de violents phénomènes convulsifs, la paralysie du train postérieur. Bref, tout dans ce tableau rappelle une marche progressive du virus, soit d'arrière en avant, soit d'avant en arrière.

Il y a plus. La marche des phénomènes morbides dans un lapin inoculé dans le nerf médian ressemble beaucoup à celle des lapins trépanés. La marche de la température est aussi à peu près la même. Chez les lapins trépanés, on observe du cinquième au septième jour une oscillation fébrile à partir de laquelle la température s'abaisse brusquement, au moment où apparaissent les symptômes paralytiques. Chez les lapins inoculés dans le nerf médian, l'oscillation fébrile se continue après l'apparition des phénomènes de paralysie, sans doute parce que l'agent régulateur de la chaleur, le bulbe, est pris plus tard, mais la chute de la température est aussi très rapide.

Si, pendant que dure l'oscillation fébrile, on étudie le sang de l'animal trépané, on constate qu'il n'est pas virulent; si on inocule, au contraire, et séparément, son bulbe et son renflement lombaire, on constate ce que nous avons dit plus haut, que le bulbe est parfois virulent, alors que le renflement lombaire ne l'est pas encore. Même résultat pour un lapin inoculé dans le nerf médian; ayant inoculé à trois cobayes le bulbe, le renflement cervical et la queue de cheval d'un lapin tué six jours après son inoculation par le virus fixe, MM. di Vestea et Zagari ont vu mourir les deux premiers à un jour de distance, tandis que le dernier vit encore. Enfin, et de même, mais en sens inverse, on peut saisir dans les lapins inoculés dans le nerf sciatique un moment où la queue de cheval est virulente alors que le bulbe ne l'est pas encore.

Ces résultats sont des plus curieux, s'ils s'obtiennent régulièrement avec le virus de la rage des rues. MM. di Vestea et Zagari indiquent d'une façon aussi précise que cela est possible dans un pareil sujet, les meilleures conditions pour réussir. Ils fixent le moment le plus opportun pour agir au quatrième ou cinquième jour d'incubation du virus fixe, tant pour les lapins trépanés que pour les lapins inoculés dans le nerf sciatique. Quand on tue l'animal trop tard, le bulbe, dans le cas des lapins inoculés par le nerf sciatique, la queue de cheval, dans celui des lapins trépanés, peuvent se montrer virulents, mais il y a alors toujours un retard plus ou moins marqué dans l'apparition de la rage. « Comme la qualité du virus est la même, ce retard ne peut s'expliquer qu'en admettant que le virus se concentre le long de l'axe cérébro-spinal, à mesure qu'il se multiplie, et que le virus de la rage agit en *quantité* » C'est aussi, comme on sait, l'idée de M. Pasteur, mais il y a encore matière à discussion sur ce point.

En résumé, pourtant, l'envahissement progressif du système nerveux résulte bien de ces expériences, et il en sort une explication très simple d'un grand nombre de faits cliniques. On comprend mieux, si les voies de pénétration sont purement nerveuses, qu'il y ait tant de morsures rabiques inoffensives; que les plus redoutables soient celles des mains ou de la face, ou encore

les blessures très profondes comme celles des loups; que les premiers symptômes de la rage, prête à éclater, commencent par le membre mordu, etc. Dans leur argumentation, les savants italiens visent aussi, avec raison et justice, les deux cas de rage humaine dont il a été question plus haut, et ceux qui sont rapportés dans le travail du Dr Gamaléïa inséré au n° 2 de ces *Annales*. Mais tout ce qu'il semble légitime de conclure est que, si la pénétration est régulière quand elle se fait, comme dans les expériences de MM. di Vestea et Zagari, uniquement par les filets nerveux, elle est beaucoup plus irrégulière quand elle emprunte la voie sanguine. M. Pasteur [1], dans un cas où il y avait eu inoculation par les veines, a précisément trouvé que la queue de cheval du lapin était virulente, alors que le bulbe ne l'était pas encore. Dans les cas de morsures rabiques on observera et on observe en effet tous les cas. Mais la clinique devra désormais ne pas perdre de vue les expériences et les conclusions importantes de MM. di Vestea et Zagari. C'est en partie à elle à nous dire dans quelle mesure l'intéressant travail des deux savants italiens intervient dans la solution du problème soulevé par l'existence de la rage des rues, savoir comment le virus parvient du lieu de la morsure aux centres nerveux. Dx.

C. Fraenkel. — Recherches sur la présence des microorganismes dans les diverses couches du sol. *Zeitschr. f. Hyg.*, t. II, 1887.

Bien que nous ayons récemment [2] étudié la question des microbes du sol, nous croyons devoir y revenir, à propos d'un mémoire de M. Fraenkel, dont le nom ni les travaux ne sont de ceux qu'on peut laisser passer inaperçus. Nous pourrons d'ailleurs être brefs, car sauf un point de doctrine sur lequel nous ne sommes pas d'accord, et que nous discuterons tout à l'heure, les conclusions de M. Fraenkel sont, à très peu près, les mêmes que celles de notre article.

Cet habile expérimentateur fait en effet toucher du doigt le caractère inconstant, fallacieux, de toutes les méthodes de numération employées jusqu'ici. Celle qu'il propose en échange semble bien en effet avoir le mérite, à la fois si nécessaire et si rare en pareille matière, de donner toujours à peu près les mêmes résultats quand on recommence l'expérience dans des conditions identiques. Voici comment il opère. Pour recueillir à des profondeurs diverses des fragments de terre immaculée, il emploie une sorte de sonde creuse qu'un pas de vis conique permet d'introduire au point voulu. Une demi-rotation du manche découvre alors une ouverture pratiquée dans le noyau de la sonde et dans laquelle une ailette latérale amène un peu de terre. Quand la cavité est pleine, un mouvement en sens inverse du manche la referme et permet de ramener la terre intacte à la surface du sol. On en prend environ 1/50e de cent. cube au moyen d'une petite cuiller de platine, analogue à une curette de chirurgien, qui, pleine, en contient toujours à peu près

1. Comptes rendus, t. XCVIII, p. 458. Voir aussi la Thèse de M. Roux, p. 47, 1883.
2. Voir ces *Annales*, p. 246.

la même quantité, et on l'introduit directement dans de la gélatine nutritive. On l'y divise le plus possible, on étend la gélatine sur les parois du tube suivant la méthode d'Esmarch ; on porte à l'étuve, et au bout de 24 ou 48 heures, on compte le nombre de colonies. Parmi les précautions expérimentales les plus importantes et les plus nouvelles que signale M. Fraenkel, il faut signaler celle de faire l'ensemencement dès l'arrivée à l'air de la prise d'essai. Si on attend quelques heures ou quelques jours, il survient une multiplication abondante de germes, surtout dans les échantillons pris dans la profondeur, là où les germes sont les plus rares, car M. Fraenkel confirme à nouveau la loi générale de la décroissance des germes avec la profondeur. Voici du reste comment il résume lui-même ses prescriptions :

« L'échantillon de terre doit être recueilli à la profondeur voulue à l'aide d'un instrument approprié, une sonde à fermeture, de façon à éviter tout mélange avec les autres couches du sol. La terre recueillie doit être étudiée immédiatement ou du moins le plus tôt possible. La meilleure méthode est d'en porter de petites quantités, mesurées, dans de la gélatine nutritive qu'on étale ensuite sur les parois du tube. Du nombre et de l'espèce des colonies qu'on y voit naître, on peut conclure immédiatement au nombre et à l'espèce des germes présents dans l'échantillon. »

C'est sur ce dernier point que nous croyons des réserves nécessaires, et au risque de paraître nous repéter, nous dirons que toutes les déductions relatives au nombre des germes sont incertaines, et celles relatives à l'espèce tout à fait illusoires.

Au sujet du nombre, il est sûr que la méthode de M. Fraenkel est en progrès sur celles qui l'ont précédée. Il vaut mieux, par exemple, mélanger intimement la terre à la gélatine que de l'agiter avec de l'eau qu'on étudie ensuite. Les particules de terre agitées avec de l'eau conservent à leur surface, malgré l'agitation, des germes qui passent inaperçus, parce que les particules se déposent trop vite pour qu'on puisse les comprendre dans la prise d'essai, qui ne s'applique jamais à un liquide homogène. Ces particules ne sont pas perdues dans la méthode de M. Fraenkel, elles se noient dans la gélatine, et laissent se développer leurs germes. Mais M. Fraenkel est-il bien sûr que chacune n'en apporte qu'un, et qu'en comptant un germe par colonie, il ne reste pas quelquefois très au-dessous de la réalité? L'adhérence des germes pour les corps solides, poreux, est, comme je l'ai montré ailleurs, de l'ordre des phénomènes de teinture, ou, si on aime mieux, des phénomènes d'adhésion moléculaire. Quand on voit les parois capillaires des filtres poreux attirer à distance les germes des eaux qui les traversent, quand on voit cette terre végétale assurer, après un parcours de un mètre ou deux, comme le montre M Fraenkel lui-même, la limpidité et la quasi-stérilité des eaux impures qui la traversent, on ne se sent nullement disposé à admettre que des particules de terre, agitées dans la gélatine, lui cèdent tous leurs germes, et qu'en comptant un germe par colonie, on n'en laisse pas des milliers inaperçus.

Je me borne à cette cause d'illusion, je ne veux pas dire d'erreur, mais j'en pourrais relever d'autres. Au surplus, je ne m'explique pas bien comment

M. Fraenkel peut concilier son affirmation relative aux déductions à tirer du nombre des germes avec un passage de son mémoire (p. 562) dans lequel, après avoir dit qu'il faut se hâter de faire le dénombrement des colonies, à cause de la liquéfaction de la gélatine qui vient quelquefois très vite, surtout avec les échantillons pris à la surface du sol, il ajoute : « les espèces croissant plus lentement, dont les germes sont peut-être contenus dans l'échantillon ensemencé, ne trouvent ni le temps ni l'occasion de se développer, et sont perdues pour l'observation. »

Concluons donc que la méthode employée reste incertaine quant au nombre des germes, et qu'on n'est même pas sûr qu'elle fournisse des chiffres proportionnels avec la réalité. Mais la phrase de M. Fraenkel évoque en outre l'idée d'espèce, sur laquelle nous avons encore à faire plus de réserves. Pourquoi M. Fraenkel veut-il que toutes les espèces présentes dans le sol soient représentées, et soient surtout proportionnellement représentées dans ses cultures? Son milieu nutritif est très favorable, je le veux bien; s'ensuit-il qu'il convienne indifféremment à tous les microbes, aux vieux et aux jeunes, aux spores et aux adultes, aux bacilles, aux coccus et aux mucédinées? Il nous dit, parce que l'expérience le lui a indiqué, que ces dernières sont rares dans les couches superficielles du sol. Qu'il prenne, comme je l'ai fait, un milieu sensiblement acide au lieu de sa gélatine nutritive comme terrain d'ensemencement, il verra disparaître la presque totalité des bacilles et surtout des coccus, et il trouvera à leur place, en abondance, ces développements cryptogamiques et ces levures qu'il croit rares ou absentes. De même, dans la gélatine, ne germent que les espèces les mieux accommodées à ce milieu, et toutes celles qui s'y trouvent mal, toutes celles même qui, s'y trouvant bien, y éprouvent des retards pour une cause quelconque, passent inaperçues et n'apparaissent pas dans le résultat.

Ces considérations nous amènent à la question des anaérobies. Nous avons fait, à leur sujet, des réserves que M. Fraenkel nous fait l'honneur de viser, et qu'il n'accepte pas, mais auxquelles ses expériences ne nous amènent pas encore à renoncer. Pour étudier leur présence, il emploie la méthode d'Esmarch, qui consiste à remplir de gélatine tiède le tube sur la surface duquel on a distribué les germes, et à porter à l'étuve le tube ainsi garanti, par ce bouchon de gélatine, contre l'arrivée de l'air. Dans ces conditions, « le plus souvent on ne voit, au bout de 2 à 3 fois 24 heures, aucun développement sensible des colonies se produire dans les profondeurs de la gélatine, et après 5 ou 6 jours, la gélatine était tellement liquéfiée à la surface, par suite du développement des colonies aérobies, que toute observation ultérieure devenait impossible ». Ceci avait lieu avec des échantillons de terre venus de la surface. Avec ceux des profondeurs, « le plus souvent les tubes ensemencés restaient stériles. Le peu de germes aérobies contenus dans la terre semée ne pouvaient se développer sous la gélatine qui leur fermait l'accès de l'air, et les germes anaérobies semblaient en général absents. »

Je ne crois pas qu'on puisse rien conclure d'expériences faites par cette méthode. Le rajeunissement, la revivification des germes anaérobies est chose beaucoup plus compliquée qu'on ne le pense quand on n'a pas été aux

prises avec la difficulté de ce sujet. Le développement d'un germe aérobie est chose d'ordinaire facile. Un milieu convenable et de l'air, voilà ce qu'il lui faut. Un germe anaérobie, surtout s'il est vieux, réclame des manipulations plus délicates, par cela même peu connues, et qui paraissent différentes suivant qu'il s'agit de l'adulte ou de la spore. L'adulte du *vibrion butyrique* de M. Pasteur redoute la présence de la plus légère trace d'air, et périrait dans un tube d'Esmarch, lors même qu'on prendrait la semence dans une fermentation très active. A l'état de spores, il accepte momentanément la présence de l'air, mais à la condition qu'il puisse en consommer très vite l'oxygène, et que ce gaz ne reparaisse plus. Le *Tyrothrix urocephalum* que j'ai décrit dans mes études sur le lait, et qui est aussi un vibrion butyrique, si on appelle de ce nom commun les centaines de bacilles qui produisent de l'acide butyrique, peut être ensemencé à l'état de spore ou d'adulte dans un milieu normalement aéré, si ce milieu est favorable, et si le microbe peut s'y développer rapidement. Si le milieu devient moins favorable, la proportion d'oxygène supportée à l'origine va en diminuant. D'autres anaérobies, le *T. claviformis* de mes études, veut être ensemencé dans un milieu totalement privé d'oxygène. Dans cet ordre de faits, les variations sont infinies. Il suffit d'ailleurs d'avoir été une seule fois témoin ou victime des difficultés qu'on éprouve quelquefois à faire des ensemencements successifs d'un bacille de fermentation gazeuse, pour admettre que la question de la présence des anaérobies dans le sol doit être étudiée par d'autres méthodes que celles qui ont été mises en œuvre jusqu'ici.

Nous pouvons d'ailleurs opposer à la conclusion de M. Fraenkel un argument de fait : Il y a un bacille tellement répandu qu'on peut en trouver le germe pour ainsi dire dans chaque parcelle de terre. Il est anaérobie : c'est celui de la septicémie de M. Pasteur, de l'œdème malin de l'école de Berlin. La méthode de M. Fraenkel le lui a-t-elle donné une seule fois ? Il avoue que non. Quand il l'a trouvé (p. 570), c'est en renonçant à sa méthode, et en prenant des animaux comme terrain de culture.

Concluons donc que cette méthode, en progrès sur les précédentes pour la facilité opératoire et la régularité des nombres qu'elle fournit, ne nous donne encore aucune garantie au sujet de la numération des germes, et aucun renseignement positif sur la question d'espèce. Mais ces deux points de doctrine vidés, il lui reste le mérite d'être plus sûre et plus précise que les autres, et quand elle est maniée par un savant soigneux et consciencieux comme est M. Fraenkel, on peut lui demander des renseignements comparatifs inspirant toute confiance.

C'est d'abord cette augmentation, que nous avons signalée, dans le nombre des microbes des échantillons de terre ramenée des profondeurs. Peut-être cette augmentation n'est-elle pas réelle, et l'accroissement du nombre des colonies tient-il à ce que les germes de la profondeur subissent, à leur retour à l'air, une sorte de maturation qui les égalise au point de vue de la rapidité du développement. Ce qui semble d'accord avec cette hypothèse, c'est que, d'après M. Fraenkel, ce phénomène de multiplication n'est sensiblement

influencé par aucun des deux facteurs principaux de la physiologie des microbes, l'air et la chaleur.

En étudiant dans les mêmes conditions les sols non remués d'une campagne déserte, et le sol d'une grande ville comme Berlin, M. Fraenkel trouve que les couches superficielles sont à peu près partout également peuplées : c'est qu'il y a partout de la matière organique à détruire. A mesure qu'on s'enfonce, le nombre des microbes décroît, non graduellement, mais quelquefois irrégulièrement et toujours brusquement; on trouve même quelquefois une couche stérile entre deux couches fertiles, et on arrive à une région plus ou moins profonde d'où toute vie a disparu. Ce qu'il y a de curieux, c'est que cette couche peut se trouver en contact avec le niveau des eaux profondes, même dans une ville, même à Berlin, où cette couche est à 2 ou 3 mètres de profondeur seulement, sans que la stérilité disparaisse, et ici le mémoire vient toucher à une question qui semble passionner les esprits en Allemagne, à un degré que nous avons de la peine à comprendre en France, la théorie de Pettenkofer sur le rôle des eaux profondes dans le développement des maladies épidémiques. Il nous semble que l'École de Berlin et l'École de Munich ont toutes deux des vues justes sur la matière, et qu'elles se trouveraient presque d'accord si la discussion et la polémique ne les avaient conduites l'une et l'autre à formuler un *Credo* fait d'articles trop absolus. Mais ce n'est pas le moment d'entamer un pareil sujet; nous y reviendrons et nous trouverons alors quelques faits très intéressants par lesquels M. Fraenkel termine son mémoire. Dx.

Serafini. Sur les causes de la fièvre dans la pneumonie fibrineuse produite par le microbe de Friedlænder. *Rivista Internaz.*, 1887.

On peut faire d'un mot l'éloge de ce travail, en disant qu'il s'est attaqué à une question difficile et qu'il lui a fait faire un pas. Qu'est-ce que la fièvre? On peut dire d'elle ce qu'un philosophe disait de la notion de temps : Quand on ne me demande pas ce que c'est, je le sais fort bien; quand on me le demande, je n'en sais plus rien. On ne peut définir la fièvre par aucun de ses caractères en particulier, ni par l'élévation de température, ni par l'accélération des mouvements du pouls, ni par la moiteur de la peau, etc. Elle est *tout cela*, elle n'est pas toujours *tout cela*, et comme ses manifestations peuvent varier, rien ne nous dit qu'elle ait une cause unique.

Une notion germe pourtant, en ce moment, à son sujet, c'est que la fièvre, en prenant ce mot dans son sens pathologique habituel, n'est presque jamais engendrée par l'organisme réduit à ses seules forces. Il lui faut d'ordinaire quelque chose venu de l'extérieur. On commence à ne plus croire à la puissance fébrigène des produits de la phlogose des divers tissus, thèse soutenue pourtant par Cohnheim et par Wolkmann. Dans les cas cités par ce dernier, où une fracture sous-cutanée du fémur ou d'un autre os est suivie d'une fièvre plus ou moins longue et accusée, on peut se demander s'il n'y avait pas, à ce moment, dans l'organisme du malade, des microbes vivants qui auraient passé

inaperçus s'il y avait eu maintien de l'intégrité organique, mais auxquels la lésion survenue a fourni des conditions favorables de développement. Nombreux sont les microbes qui peuvent pénétrer journellement dans le sang, mais qui ne font qu'y passer. Combien de fois doit-il arriver, puisqu'il est question de fractures, que des coccus vivent dans la moelle sans que l'animal y sente leur présence, manifestant quelquefois leur existence par une raréfaction du tissu osseux qui rend le membre plus fragile, maintenus et tenus en respect par la vie des cellules environnantes, mais pouvant se développer, envahir le sang et les divers organes, lorsqu'une fracture, qu'ils ont contribué à produire, leur laisse le champ plus ouvert. Dans mes recherches sur le microbe du clou de Biskra, j'ai observé souvent ce fait sur les lapins. Si un de ces animaux se fût cassé un membre dans un accident banal, l'accident n'eût pas été seul à mettre en cause.

Les pratiques antiseptiques, aujourd'hui en honneur dans la chirurgie, apportent de nouveaux arguments, tous les jours plus multipliés, en faveur de cette thèse que l'organisme, à lui seul, n'engendre pas la fièvre. Quand on la voit apparaître chez un opéré avec quelque intensité et quelque durée, il y a toujours à se demander si on n'a pas laissé une porte ouverte par où est entré l'ennemi. Enfin M. Sérafini apporte à cette thèse l'appui de nouvelles expériences. Après des injections de solutions de nitrate d'argent à 1 et 2 $^{0}/_{0}$, il a produit des phlogoses de la plèvre et du tissu conjonctif sous-cutané. « L'inflammation présentait ses caractères ordinaires, les animaux souffraient beaucoup, six chiens sont morts par suite de l'abondance de l'exsudat pleural, et jamais le thermomètre ne s'est élevé au delà de 39° 8, » la température normale étant de 39° environ.

Il faut donc quelque chose venu de l'extérieur; mais quel est ce quelque chose? On sait, non pas, comme le dit M. Sérafini, depuis Billroth et Weber, mais depuis bien plus longtemps, depuis Gaspard et Magendie, qu'un exsudat purulent de certaines inflammations aiguës, introduit dans le sang ou en injections sous-cutanées, amène chez les animaux une fièvre quelquefois mortelle. La signification souvent douteuse de ces expériences s'est subitement éclairée quand on a pensé aux microbes contenus dans ces pus, et après une période de contradictions et d'incertitudes, on a vu, avec une netteté suffisante, que les pus qui ne contenaient pas de microbes ne produisaient qu'une élévation de température passagère (Senator, Klebs et Tiegel, etc.), tandis que ceux qui en contenaient de capables de se développer dans les tissus amenaient des fièvres graves persistantes, et quelquefois la mort.

Le côté défectueux de toutes ces expériences était qu'on opérait sur des mélanges complexes, dépourvus, avant et après stérilisation, de toute action spécifique. Le premier progrès a consisté à prendre un microbe pathogène bien connu, et à montrer que son liquide de culture, débarrassé de tout élément virulent, pouvait reproduire quelques-uns des symptômes de la maladie due au microbe. C'est ce qu'a fait M. Pasteur en montrant que les cultures stérilisées de la bactéridie charbonneuse communiquaient aux globules du sang la propriété de se souder; que celles du microbe du choléra

des poules, inoculées à des animaux, leur donnaient un sommeil moins profond et moins prolongé que dans la maladie ordinaire, mais de même nature. Il fut dès lors démontré que quelques-uns des symptômes, des manifestations extérieures d'une maladie étaient dus à des produits solubles produits par le microbe, et on put arriver à cette conclusion, très importante pour l'époque, que la lutte contre les symptômes, qui faisait le fond de la médecine, n'était pas la lutte essentielle, celle qu'il fallait à tout prix engager. La répercussion de ces notions sur la question des ptomaïnes n'a pas tardé à se faire sentir.

Nous retrouvons le symptôme fièvre dans un travail de M. Sirotinin sur le bacille d'Eberth-Gaffky. Ce savant a cherché à montrer que les symptômes cliniques et anatomo-pathologiques de la fièvre typhoïde étaient plutôt dus à des substances chimiques sécrétées par le bacille qu'au bacille lui-même, et il a réussi en effet à obtenir la fièvre avec des injections de cultures stérilisées.

M. Sérafini nous apporte des faits de même ordre en ce qui regarde la pneumonie fibrineuse, et il ajoute avec prudence: de celle qui est provoquée par le microbe de Friedlænder, car c'est une question de savoir s'il n'y a pas plusieurs pneumonies, très semblables quant aux symptômes, différentes pourtant par la nature du microbe qui les produit. En inoculant dans la plèvre des chiens des cultures du microbe de Friedlænder, stérilisées par la chaleur, $\frac{1}{1000}$ de sublimé ou $\frac{2}{100}$ de sulfate de quinine, M. Sérafini constate en effet un état de fièvre bien accusé, caractérisé par une élévation de la température à 40°,3 et même 41°,5, de la prostration, de l'inappétence, etc. Cette fièvre commence une demi-heure environ après l'injection et ne dure que de 12 à 24 heures, mais on a pu la maintenir trois jours en renouvelant l'inoculation tous les matins. On obtient le même résultat en inoculant de la sérosité pleurale stérilisée, d'un cas de pneumonie d inoculation, ce qui met hors de cause l'action du bouillon des premières expériences Ce bouillon, d'ailleurs inoculé avant culture, ne donne rien Une culture de *bacillus subtilis* (lequel? il y en a bien une douzaine!) ne donne pas davantage.

L'action pyrogène des produits de sécrétion du microbe de Friedlænder ne semble donc pas douteuse, et cette première partie du travail de M. Sérafini paraît très probante. Mais, en dépit du titre qu'il a donné à son mémoire, M. Sérafini a une ambition plus haute. En face de l'opinion régnante en clinique « que la pneumonie fibrineuse est une maladie générale, avec localisation consécutive dans les poumons », il cherche à dresser celle-ci : « que cette maladie est une infection d'origine locale et de nature infectieuse, causée par un microbe essentiellement phlogogène dont les produits, versés dans le torrent sanguin, provoquent ensuite le phénomène général de la fièvre ».

La thèse est plus large, on le voit, que celle que nous avons traitée jusqu'ici, et il faut faire une place dans cette analyse aux arguments dont M. Sérafini la soutient. Ils se résument en ceci, en dehors de ceux que nous venons de citer : Des chiens à qui on inocule une culture du microbe de Friedlænder, soit dans la cavité pleurale, soit dans la circulation générale,

ont une pneumonie franche et bien caractérisée. Quand l'inoculation a eu lieu par le sang, le microbe en disparaît très vite : on ne l'a trouvé par culture que dans du sang extrait 20 minutes après l'opération. Pendant le cours de la fièvre, on ne le trouve plus, même en le recherchant dans les organes profonds sur l'animal sacrifié. Il ne reparaît dans le sang que dans les dernières heures de la vie, lorsque survient le collapsus et l'abaissement thermique. On ne le constate de même qu'à la fin de la maladie quand l'inoculation a eu lieu par la plèvre, mais on peut le faire reparaître plus vite dans le sang en affaiblissant d'abord l'animal par une saignée. Sur six chiens qu'on a soumis à cette opération, cinq sont morts. Combien de pneumoniques les élèves de Broussais ont-ils dû envoyer dans l'autre monde!

Que deviennent ces microbes versés dans le sang? car on ne peut douter qu'avec les lésions pulmonaires, ils n'y pénètrent constamment : sont-ils gênés d'abord, tués ensuite par l'élévation de température, c'est-à-dire, puisque ce sont leurs produits de sécrétion qui déterminent cette élévation, par leurs produits eux-mêmes, auquel cas le sang de l'animal ne serait, au regard du mécanisme de transmission, qu'un rouage de transformation de mouvement? Toutes ces questions, M. Sérafini, ou ne se les pose pas, ou n'examine celles qu'il se pose qu'avec des arguments tirés de l'analogie avec d'autres maladies. Il ne faut pas abuser des analogies. Voici, dans le cas de la fièvre récurrente, qu'il y a coexistence entre l'élévation thermique et la présence dans le sang du *Spirochœte Obermeieri*. Dans le cas de la pneumonie, le microbe est au contraire absent quand la fièvre éclate. Tant que nous ne serons pas plus avancés dans l'étude de ces questions, il faut voir dans chaque maladie une espèce à traiter séparément et par l'expérience. M. Sérafini nous annonce un mémoire de M. Maffucci sur les modes d'élimination du microbe de la pneumonie ; il en résultera certainement des lumières nouvelles sur la difficile et importante question que nous venons d'étudier.

Dx.

E. Metschnikoff. — Les Phagocytes dans la fièvre récurrente (*Virchow's Archiv.* Bd. 109, p. 176-193).

Il y a quelques mois, M. Metschnikoff, étudiant l'érysipèle et les phénomènes auxquels il donne lieu dans l'intérieur des tissus [1], trouvait dans cette étude des arguments nouveaux à l'appui de sa théorie bien connue des « phagocytes ». Les recherches sur la fièvre récurrente qu'il vient de publier nous font connaître une fois de plus l'une des phases de la lutte que les cellules animales sont forcées parfois d'engager avec les micro-organismes qui les attaquent : avec des champignons dans la maladie des daphnies, des coccus dans l'érysipèle, des bacilles dans le charbon, enfin des spirilles dans la fièvre récurrente.

La fièvre récurrente [2], inconnue dans l'Europe occidentale, sévit en Russie, mais ne s'y rencontre toutefois en un même lieu qu'à des intervalles assez

1. Voir ces *Annales*, p. 197, n° d'avril.
2. Dans un article original sur la théorie des phagocytes publié dans le n° 7 de

peu rapprochés pour rendre difficile l'observation un peu suivie de cette maladie. Il est plus malaisé encore de la conserver dans un laboratoire par inoculation successive à des animaux. Longtemps on la crut spéciale à l'espèce humaine. Ce ne fut qu'en 1879 que Carter et Koch réussirent à la communiquer à des singes appartenant au groupe des catarrhiniens (macaques, semnopithèques, etc.). Encore ceux-ci ne subissent-ils, avec un réel succès, qu'une première inoculation qui, sans leur donner une complète immunité, affaiblit notablement l'effet d'une deuxième inoculation.

La période d'incubation est d'environ trois jours en moyenne et la fièvre peut durer de 36 heures à 3 et 4 jours. Si l'on sacrifie un animal au début de l'accès, au moment où les premiers spirilles commencent à se montrer dans le sang, les organes internes et en particulier la rate ne présentent aucun changement externe. Bien plus, la rate ne contient aucun spirille; seul le sérum du sang en renferme, et les leucocytes en sont complètement dépourvus. Disons, dès ce moment, que ce dernier fait est général et qu'à aucun stade de la maladie les leucocytes du sang ne renferment de spirilles qui se montrent avec abondance autour d'eux.

Le deuxième jour de la fièvre, au moment où le sang renferme des spirilles en quantité, soit isolés, soit réunis en amas, on commence à en trouver quelques-uns dans la rate, isolés le plus souvent en dehors des cellules.

Quelques cellules toutefois en contiennent déjà. Ce sont, à l'exclusion de toutes les autres, les leucocytes à noyau fragmenté, décrits à propos de l'érysipèle sous le nom de microphages. Les spirilles ne se montrent ni dans les cellules uninucléées des corps de Malpighi, ni dans les grosses cellules de la pulpe splénique.

On sait que la fièvre récurrente est caractérisée par un maximum de température (41°5) qui s'accompagne presque aussitôt de la disparition complète des spirillums dans le sang, disparition qui ne tarde pas à être brusquement suivie du retour à la température normale et, par suite, de la cessation de l'accès. Si l'on sacrifie l'animal soit au moment ou l'accès est à son maximum, soit au début de l'apyrexie, on constate que le sang ni les organes internes ne renferment plus trace de spirillums, dans les préparations fraîches.

La rate, seule de tous les organes internes, a un peu grossi et un examen attentif permet de voir plusieurs des grosses cellules spléniques en voie de nucléation. Les préparations colorées nous permettent seules de retrouver les spirillums si brusquement disparus : ils sont tous contenus dans la rate[1] soit exceptionnellement à l'état libre entre les éléments cellulaires soit en grand

ces *Annales*, M. Metschnikoff a rapporté brièvement les priucipaux résultats de ses recherches sur la fièvre récurrente. Nous avons pensé qu'il serait intéressant pour nos lecteurs de connaître avec plus de détails l'important mémoire du savant russe, qui contient un grand nombre de faits intéressants même en dehors de ce qui concerne les phagocytes proprement dits. E. W.

1. Les préparations microscopiques que nous avons vues entre les mains de M. Metschnikoff sont des plus convaincantes au sujet de tous ces faits, et nous aurions essayé d'en faire profiter nos lecteurs, si le genre d'arguments qu'elles fournissent était de ceux que traduit facilement la photographie microscopique. Dx.

nombre dans l'intérieur de ces mêmes leucocytes dont nous parlions tout à l'heure, et où ils sont groupés en chaînettes, en cercles, en amas, etc. Leur coloration, sous l'action du violet de gentiane, n'a pas changé sensiblement. C'est qu'en effet ils sont encore vivants, et tandis que le sang inoculé n'a plus aucun effet, l'inoculation d'une petite parcelle de la rate montre qu'ils n'ont rien perdu de leur virulence primitive. Toutefois cette coloration ne se maintient pas indéfiniment ; dans un stade plus avancé, elle est moins forte, et sa moindre intensité est une preuve de la mort des spirillums.

Les spirilles contenus dans l'intérieur des cellules microphages, même 36 heures après la crise, conservent-ils bien réellement leur virulence et leur vitalité ? c'est ce que l'on pourrait admettre en s'appuyant sur ce fait que les inoculations d'une petite parcelle de la rate provoquent un accès. Mais dans cette expérience où l'on a affaire non seulement aux spirilles contenus dans les cellules, mais encore à ceux qui sont libres — bien qu'ils soient moins nombreux — il nous semble difficile de démêler le rôle des spirilles libres de celui que jouent les spirilles englobés dans les cellules.

En tout cas on ne constate pas d'atténuation sensible par le passage dans le sang ou à travers la rate.

Les faits que nous avons relatés jusqu'ici permettent de réfuter les opinions des auteurs qui, comme Baumgarten, pensent que l'organisme se défait, sans le secours des phagocytes, des microbes de la fièvre récurrente, ou qui admettent, avec Albrecht, que les spirillums, par suite de l'altération du milieu sous leur propre influence « se réduisent en détritus et sont re- « jetés avec les divers produits d'excrétion ». Les observations de M. Metschnikoff mettent aussi à néant cette opinion d'ailleurs ingénieuse, due à Guttmann et à Albrecht, de la formation de spores pendant l'accès, spores qui résistent à l'élévation de température pendant que les spirillums disparaissent, et qui, en germant lorsque la température est redevenue normale, provoquent un nouvel accès de fièvre. M. Metschnikoff s'est convaincu que les corpuscules punctiformes que Guttmann a pris pour des spores n'étaient autres que des produits de déchet de globules sanguins ; il a vu, en outre, que, à aucun moment de la crise, les spirillums ne perdent dans le sang ni de leur forme ni de leur vitalité.

Si l'on veut essayer d'après cela de tracer par analyse l'étiologie de la fièvre récurrente chez l'homme, on peut admettre que les spirillums, inoculés de façon quelconque, arrivent dans le sang sans rencontrer de résistance de la part des leucocytes qu'ils trouvent dans les tissus. Ils s'y multiplient en abondance, provoquent l'accès de fièvre jusqu'au moment où leur passage dans la rate amène leur disparition qui entraîne avec elle la cessation de la crise. Que si l'on s'étonne de ce passage brusquement accompli des microbes dans la rate, on peut se rapporter à des expériences anciennes de Langerhans et Hoffmann qui, injectant 2 gr. 5 de cinabre dans le système circulatoire d'un lapin, le virent presque disparaître entièrement du sang au bout de 2 heures.

Sans doute ce n'est pas là expliquer la disparition des spirillums et M. Met-

schnikoff n'en a pas la prétention. Mais c'est avec des faits et des analogies que la science progresse, et cette étude sur la fièvre récurrente, tout en appuyant de nouveaux arguments la théorie des phagocytes, nous fait connaître des faits intéressants observés avec le soin que le savant professeur d'Odessa apporte à toutes ses recherches.

E. Wasserzug.

A Spina. — Recherches sur la décoloration des bactéries colorées aux couleurs d'aniline. *Allgemeine Wiener med. Zeitung*, 1887, nos 15 et 16.

Lorsque, sous le microscope, on traite par de l'acide azotique à 25 p. 100 des fibres végétales fortement colorées au violet de méthyle, on les voit presque aussitôt passer au bleu, puis au vert, au jaune et se décolorer bientôt complètement. La décoloration est complète quand on lave à l'eau. Mais si on fait agir l'eau en excès avant que toute couleur ait disparu, même au moment où la fibre est jaune, on la voit revenir à sa teinte initiale en repassant en sens inverse par la même gamme que tout à l'heure.

Si on a le soin, avant de faire agir la couleur d'aniline, de traiter la fibre par une solution concentrée de tannin, elle résiste beaucoup plus longtemps à l'action de l'acide. Elle se décolore en passant par les mêmes gradations que tout à l'heure, mais elle redescend la gamme beaucoup plus lentement. Il est vrai que la coloration, elle aussi, a été beaucoup plus lente.

Les cellules bactériennes se comportent, à cet égard, comme les fibres végétales, et on peut rendre, pour un temps, leur coloration inattaquable par les acides. Cette résistance à la décoloration a été longtemps regardée comme caractéristique du bacille de la tuberculose. Puis on l'a étendue au bacille de la lèpre. Il semble qu'il faille renoncer à ces caractéristiques trop faciles, qui ont sans doute, dans ces derniers temps, montré souvent le bacille de la tuberculose là où il n'était pas. M. Spina nous prouve qu'on peut, par des moyens artificiels, communiquer à des bactéries diverses la résistance à la décoloration qui semblait jusqu'ici propre à certains bacilles spécifiques.

Il fait pour cela l'élégante expérience que voici. Il étend sur une lamelle une goutte d'un bouillon nutritif spontanément peuplé d'espèces diverses. Il laisse sécher, passe à la flamme pour fixer, et trace sur la préparation un dessin quelconque au moyen d'une baguette de verre trempée dans une solution concentrée de tannin. Il laisse sécher à nouveau, colore fortement par le violet de méthyle, et fait agir ensuite la solution acide pendant quelques secondes. On voit alors, même à l'œil nu, que la préparation est décolorée partout, sauf aux endroits que le tannin a touchés. Une immersion prolongée dans l'acide amène, d'ailleurs, une décoloration complète ; cependant il y a des bactéries isolées qui résistent à une immersion de trois quarts d'heure, et donnent des préparations analogues à celles de

certains crachats tuberculeux. D'autres substances que le tannin peuvent être employées, parmi lesquelles les matières grasses sont surtout à citer, à cause de leur présence possible dans l'organisme.

Cette action du tannin et de ses analogues se fait sentir aussi bien chez les bactéries mortes, dont c'était le cas précédemment, que chez les bactéries vivantes. Il suffit de faire des milieux de culture additionnés de tannin pour s'en convaincre. Les graisses jouent un rôle analogue.

C'est donc aux milieux dans lesquels elles vivent, conclut M. Spina, en s'appuyant sur ces derniers faits, que les bactéries empruntent les éléments qui leur permettent de modifier leur structure chimique, et les réactions diverses qu'elles manifestent dépendent du milieu et changent avec lui.

E. Wasserzug.

Ch. Ali-Cohen. — Sur la valeur du choléra-roth. (*Fortschritte der Medizin*, 1887, n° 17, p. 537.)

Après que Pöhl eut remarqué que les cultures de bacille du choléra prenaient une teinte rouge sous l'action de l'acide chlorhydrique, Bujwid (voir ces *Annales*, n° 6, p. 318), Dunham[1] ont étudié cette formation et Brieger[2] a publié que le « cholera-roth » était un dérivé de l'indol, capable de cristalliser, doué de propriétés spéciales et, en particulier, caractéristique des cultures du choléra et des bacilles-virgules, soit celui de Koch, soit ceux de Finkler, Prior ou de Deneke. Il semblait donc qu'on eût là un moyen certain de reconnaître « chimiquement » le bacille du choléra.

D'après M. Ali-Cohen, cette spécificité n'existe pas. Un bacille, qu'il a eu l'occasion de trouver dans la rate d'un homme mort d'une attaque de typhus exanthémateux, se comporte d'une façon analogue à celle du bacille de Koch, bien qu'il n'y ait entre eux aucune comparaison possible, au point de vue morphologique. L'auteur se propose, d'ailleurs, de revenir sur la morphologie et les propriétés de ce bacille. En employant, comme l'indique Dunham, un milieu nutritif légèrement alcalin, auquel on ajoute 1 % de peptone et 1,5 % de sel marin, on en obtient facilement à 37° la réaction du choléra-roth, une fois la culture du bacille du choléra faite. Il en est de même avec le bacille de M. Ali-Cohen. Les variations de la coloration et de son intensité se font dans le même sens avec les deux espèces d'organismes ; celui de Miller se comporte de même.

L'auteur a en outre porté ses observations sur la façon dont se produit le choléra-roth, et il a montré que la coloration n'apparaît que si les acides employés (acides chlorhydrique, sulfurique, azotique) sont impurs et contiennent des traces sensibles d'*acide azoteux;* c'est ce qui explique cette remarque faite par Dunham que le bacille de Finkler et Prior et celui de Deneke donnent la réaction rouge quand on ajoute à l'acide azotique un peu d'acide sulfurique. Or, on sait que ce dernier acide contient toujours de l'acide azoteux provenant des chambres de plomb.

1. *Zeitschrift f. Hygiene*, II, 2, p. 337.
2. *Deutsche med. Wochenschrift*, 1887, n°s 15 et 22.

Le bacille de Koch est celui qui semble avoir besoin de la plus petite quantité d'acide azoteux pour amener la réaction. Les autres, en suivant la série, ceux de Finkler, de Deneke et enfin de Miller, demandent des traces de plus en plus fortes d'acide azoteux pour donner la couleur rouge. En se servant d'acides purs, cette réaction n'apparaît pas. Elle se montre à volonté quand on ajoute de l'acide azoteux. Le bacille de M. Cohen se conduit d'une façon identique. M. Ali-Cohen en conclut que la formation du choléraroth n'est pas caractéristique du bacille-virgule, puisqu'il existe « une espèce « (et probablement plusieurs) n'ayant avec le bacille de Koch aucune ressemblance » et donnant la réaction « tout aussi vite » que les divers bacilles-virgules.

E. Wasserzug.

Th. Kitt. — De la morve chez la souris des bois. (*Centralbatt für Bacteriol. und Parasitenk*, t. II, n° 9, p. 241.)

Dans ses recherches sur la morve, M. Löffler[1] a montré que les souris blanches sont réfractaires à la maladie, tandis que les mulots sont éminemment sensibles. C'est le contraire qui a lieu pour la septicémie des souris et le rouget du porc. M. Kitt a eu l'occasion d'inoculer la morve à la souris des bois (*Mus sylvaticus*) et de la trouver sensible à cette maladie, mais non pas à la vérité autant que le mulot, qui succombe au bout de deux à trois jours. Cette petite souris résiste quinze jours et même davantage. L'auteur a pu retrouver sur elle, avec tous ses caractères, et étudier le bacille classique de la morve, décrit par Löffler. Une des remarques intéressantes qu'il fait dans la description des organes internes de la souris, ayant succombé à la morve inoculée, a rapport à la grosseur démesurée de la rate qui, chez l'animal vivant, fait saillie jusque sous la peau et n'a pas moins de 3 centimètres de long sur 1 de large, c'est-à-dire que la rate décuple presque de volume.

E. Wasserzug.

L. Vincenzi. — Injections intrapéritonéales de bacilles-virgules chez le cobaye. (*Deutsch. med. Wochenschrift*, n° 26, p. 573.)

Dans une première série d'expériences faites au laboratoire de M. Schmitt à Wiesbaden, l'auteur s'était convaincu que l'injection d'une certaine quantité (3 cent. cubes) de culture de choléra dans la cavité péritonéale chez le cobaye est tout à fait inoffensive, quand on prend soin de ne pas blesser l'intestin. Parallèlement à ces premières expériences, M. Vincenzi en a fait d'autres du même genre, mais en blessant d'une façon quelconque l'intestin, de manière à en déchirer mécaniquement les parois. Les expériences ont porté sur 18 animaux et l'injection des cultures du bacille-virgule était faite soit dans la cavité péritonéale, soit sous la peau, soit dans le sang. etc.,

1. Voir ces *Annales*, p. 137, n° 3.

en un point quelconque de l'organisme tant après qu'avant blessure de la paroi intestinale. Dans tous ces cas l'animal succomba et l'on put déceler la présence du bacille-virgule dans l'intérieur de l'intestin, ce qui n'avait jamais eu lieu dans les expériences premières. M. Vincenzi se propose de continuer ces recherches et de voir si les agents chimiques amenant des blessures sur l'intestin auront le même effet que le traumatisme.

E. W.

LOEFFLER. — Résultats de quelques recherches sur le bacille de la diphtérie. (*Congrès des médecins militaires à Berlin in Centralblatt für Bacteriol*, II, 4, p. 105.)

Parmi tous les bacilles qui se trouvent dans les membranes des diphtériques, il n'y en a qu'un seul à proprement parler qui puisse être considéré comme pouvant être l'agent infectieux. On le rencontre ordinairement sous forme de bâtonnets, souvent réunis au nombre de 3 à 4, et se cultivant bien dans un milieu formé de 3 parties de sérum du sang de veau ou de mouton et 1 partie de bouillon neutre de veau additionné de 1 % de peptone, 1 % de sucre et de 5 % de sel de cuisine. M. Kitassatto a constaté aussi que l'addition de 10 % de glycérine au sérum ou à la gélose donne un très beau développement à partir de 20°. Des cobayes inoculés sous la peau meurent *sans exception* au bout de 2 ou 3 jours, présentant un œdème plus ou moins développé au point d'inoculation et souvent des épanchements rosés dans les cavités séreuses. Mais les bacilles ne se trouvent jamais qu'aux points d'inoculation et non dans les organes internes. Injectés dans la vulve, chez un cobaye femelle, ils produisent une diphtérie caractéristique à laquelle succombent un grand nombre des animaux inoculés. Ce qui porte l'auteur à croire qu'il a bien affaire au bacille de la diphtérie, c'est qu'il a retrouvé ses bacilles à l'état de pureté dans des plaques diphtériques de l'estomac. De plus, dans dix cas où il a pu examiner des membranes fraîches, les essais de culture lui ont *toujours* fait retrouver ces mêmes bacilles. Cependant, dans un des cas, la culture sur plaques permit d'isoler un bacille tout semblable à celui de la diphtérie, mais ne tuant pas les cobayes. Les différences entre les deux espèces de bacilles sont pour ainsi dire inappréciables et exposent à les confondre; il faut pour les distinguer avoir recours à l'inoculation du cobaye.

E. WASSERZUG.

INSTITUT PASTEUR

RENSEIGNEMENTS STATISTIQUES SUR LES PERSONNES TRAITÉES

DU 1er AU 30 SEPTEMBRE 1887.

Personnes traitées mortes de rage.

Jammot (Mme), née Guillois Joséphine, âgée de 35 ans; demeurant à La Garennes-Colombes (Seine). Mordue le 5 août à l'avant-bras droit : 4 morsures ayant beaucoup saigné. Les blessures sont profondes. Le pouce gauche porte des morsures multiples : on en compte 10. Le doigt est enflé et douloureux. Cautérisée à la teinture d'iode, trois quarts d'heure après le moment où elle a été mordue.

L'animal mordeur est un chat qui a été reconnu enragé par M. Gramain, vétérinaire à Courbevoie.

Mise en traitement le 6 août, Mme Jammot ne peut venir qu'une fois par jour à l'Institut Pasteur; le traitement est donc lent et se prolonge jusqu'au 2 septembre. Dans les derniers jours d'août, Mme Jammot accuse de vives douleurs dans le bras gauche. Prise de rage le 21 septembre. Morte le 24 septembre. Soignée par le Dr Hallade.

Lindley Frédérick, 25 ans, fermier à Hepworth-Hudderfield, Yorkshire (Angleterre). Mordu le 1er août 1887 au poignet droit : deux morsures à la face antérieure, deux morsures à la face postérieure. Ces morsures faites à nu ont beaucoup saigné, elles ont été cautérisées au nitrate d'argent, une heure après qu'elles ont été faites. Le docteur Hime écrit que le chien mordeur était enragé, et a mordu un chien et deux autres personnes.

Lindley a été traité du 6 au 18 août. Pris de rage le 2 octobre. Mort le 4 octobre. Soigné par le Dr Laxton.

Les deux autres personnes mordues par le même chien et traitées en même temps que Lindley, sont en bonne santé.

Palau Eugénie, 8 ans, de Codalet (Pyrénées-Orientales). Mordue le 1er septembre à la joue gauche, une forte morsure; trois autres morsures sur le côté droit de la figure, sur le menton et la branche montante du maxillaire. Ces quatre morsures ont saigné, elles ont été cautérisées au fer rouge, quarante minutes après l'accident, par le Dr Marie, de Prades.

Le chien mordeur a été reconnu enragé par M. Augusti, vétérinaire à Prades.

Palau a été traitée du 6 septembre au 4 octobre. Elle a été prise de rage 4 jours après la fin du traitement, le 7 octobre, et a succombé le 10 octobre. Soignée par le Dr Marie.

Thierry Paul, 4 ans et demi, de Melleville (Seine-Inférieure). Mordu le 5 septembre à la joue gauche, un lambeau a été détaché et a été fixé par un point de suture. La plaie a 4 centimètres de longueur. Aucune cautérisation. Le chien mordeur, après avoir parcouru plusieurs communes en mordant un grand nombre de chiens, a été tué; M. Leniez, vétérinaire à Eu, a constaté la rage.

Thierry a été traité du 7 septembre au 6 octobre. Il a été pris de rage le 12 octobre, six jours après la fin du traitement, et est mort le 15 octobre. Soigné par le D. Grandsire, de Gamaches (Somme).

INSTITUT PASTEUR

STATISTIQUE [1] DU TRAITEMENT PRÉVENTIF DE LA RAGE. — SEPTEMBRE 1887

	A			B			C		
Morsures à la tête et à la figure — simples	»	2	3	»	3	7	»	1	1
Morsures à la tête et à la figure — multiples	»	1		»	4		»	0	
Cautérisations efficaces	1	»	»	3	»	»	»	»	»
— *inefficaces*	1	»	»	3	»	»	1	»	»
Pas de cautérisation	1	»	»	1	»	»	»	»	»
Morsures aux mains — simples	»	5	12	»	20	48	»	3	4
Morsures aux mains — multiples	»	7		»	28		»	1	
Cautérisations efficaces	3	»	»	5	»	»	1	»	»
— *inefficaces*	5	»	»	28	»	»	2	»	»
Pas de cautérisation	4	»	»	15	»	»	1	»	»
Morsures aux membres et au tronc — simples	»	4	11	»	10	32	»	6	16
Morsures aux membres et au tronc — multiples	»	7		»	22		»	10	
Cautérisations efficaces	4	»	»	4	»	»	2	»	»
— *inefficaces*	5	»	»	20	»	»	1	»	»
Pas de cautérisation	2	»	»	8	»	»	3	»	»
Habits déchirés	10	»	»	26	»	»	13	»	»
Morsures à nu	1	»	»	6	»	»	3	»	»
Morsures multiples en divers points du corps	»	1	1	»	5	5	»	0	0
Cautérisations efficaces	»	»	»	»	»	»	»	»	»
— *inefficaces*	»	»	»	3	»	»	»	»	»
Pas de cautérisation	1	»	»	2	»	»	»	»	»
Habits déchirés	1	»	»	5	»	»	»	»	»
Morsures à nu	1	»	»	5	»	»	»	»	»
Totaux. Français et Algériens	..	25	27	..	80	92	..	9	21
Totaux. Etrangers	..	2		..	12		..	12	
		A			B			C	
TOTAL GÉNÉRAL					140				

1. Pour l'interprétation des termes et la signification des diverses colonnes du tableau, se reporter aux statistiques précédentes, p. 95, 143 et 207.

Les animaux mordeurs ont été :

Chiens, 127 fois ; chats, 10 fois ; vache, 1 fois ; cheval, 1 fois.

Dans un cas la morsure a été faite par un homme atteint de rage.

Le Gérant : G. MASSON.

Sceaux. — Imprimerie Charaire et fils.

1re ANNÉE. NOVEMBRE 1887. N° 11

ANNALES
DE
L'INSTITUT PASTEUR

√

VACCINATION DES LAPINS CONTRE LE CHARBON,

Par MM. ROUX et CHAMBERLAND.

La découverte de l'atténuation artificielle des virus du choléra des poules, du charbon et du rouget, en donnant le moyen de rendre les animaux réfractaires à ces maladies, a provoqué un grand nombre de recherches sur l'immunité. Dans ces derniers temps M. Metchnikoff a fait connaître un des moyens par lesquels l'organisme vivant lutte contre les virus, et la théorie des phagocytes, qu'il a exposée dans ce recueil [1], a donné un nouvel essor aux travaux sur ce sujet.

Pour observer avec facilité comment un virus, celui du charbon par exemple, est détruit quand on l'introduit sous la peau d'un animal rendu réfractaire à cette maladie, il faut pouvoir se procurer aisément des animaux qui ne prennent plus le charbon. S'il est facile de donner aux bœufs et aux moutons l'immunité pour le charbon, il n'en est pas de même pour les lapins et les cobayes, qui sont par excellence les animaux d'expérience dans les laboratoires. Lorsqu'on inocule sous la peau des lapins un virus charbonneux atténué, tel que celui qui est désigné sous le nom de « premier vaccin » dans la pratique des inoculations pastoriennes, ces animaux n'éprouvent que peu d'effet ; ils n'ont point

1. Metchnikoff, *Annales de l'Institut Pasteur*, n° 8.

d'œdème local notable, et leur température ne subit pas d'élévation. Cependant, ce premier vaccin, même à petites doses, tue les souris et les très jeunes cobayes, mais il est inoffensif pour les cobayes adultes. Le virus charbonneux atténué appelé « second vaccin » donne toujours la mort aux cobayes et fait aussi périr un certain nombre des lapins auxquels on l'inocule directement. Dans ces conditions, un tiers des animaux ou même davantage succombe; ceux qui résistent peuvent être alors réfractaires au charbon. Après l'inoculation de ce second vaccin on observe parfois des œdèmes très étendus, et la température des animaux s'élève le deuxième ou le troisième jour. Le charbon donné aux lapins par le second vaccin évolue plus lentement que celui qui est causé par le virus fort. La maladie se prolonge parfois pendant cinq et sept jours. Chez les animaux qui résistent, la température peut se maintenir élevée durant quatre et cinq jours, puis elle décline, en même temps que l'œdème devient plus dur au toucher et se résorbe lentement.

Si on inocule successivement les deux vaccins, comme on le fait pour les moutons, un plus grand nombre de lapins résistent à l'action du second vaccin; mais il y en a qui succombent comme si la première inoculation ne leur avait donné aucune immunité. La réceptivité très grande des lapins pour le charbon fait qu'il est difficile de les rendre réfractaires à cette maladie par la méthode des inoculations préventives, qui réussit si bien chez les moutons. L'inoculation préalable du premier vaccin ne leur permet pas toujours de supporter celle du second. On peut tourner la difficulté en inoculant successivement trois ou quatre virus de virulence croissante et intermédiaire entre celle du premier et du second vaccin. Ce procédé permet d'avoir sûrement des lapins réfractaires; il a été souvent employé au laboratoire de M. Pasteur, et dès 1882, M. Feltz, de Nancy [1], a fait connaître qu'il était ainsi parvenu à donner aux lapins l'immunité contre le charbon.

Pour éviter la multiplicité des inoculations et la préparation de virus spéciaux, nous avons injecté dans le sang des lapins, que nous voulions rendre rapidement réfractaires au charbon, de grandes quantités de premier vaccin charbonneux. Les bacilles qui constituent le virus sont tout à fait inoffensifs pour les lapins,

1. *Comptes rendus*, 1882, p. 859.

et on peut en injecter, en une seule fois, huit ou dix centimètres cubes sous la peau sans qu'il survienne aucun malaise ni même d'œdème local notable; les bacilles sont rapidement détruits au lieu de l'inoculation, comme l'a montré M. Metchnikoff. Souvent même, il semble que l'introduction sous la peau d'une semblable quantité de premier vaccin n'ait donné aucune immunité. Il est facile d'introduire dans le courant sanguin, et sans amener aucun désordre, des quantités beaucoup plus considérables de premier vaccin, de façon à donner rapidement aux animaux une aptitude à supporter sans danger l'inoculation de fortes doses du deuxième vaccin.

Nous injectons d'ordinaire 40 centimètres cubes de premier vaccin dans une veine de l'oreille. Nous employons une culture dans le bouillon de veau, âgée de 4 à 5 jours, et qui contient des germes. L'opération se fait avec une grande facilité et ne produit aucun trouble chez l'animal si l'injection n'est point poussée trop vite [1]. Le lendemain ou le surlendemain on peut répéter l'injection intra-veineuse d'une même quantité de premier vaccin, et une semaine après, les lapins ainsi traités supporteront sans danger l'inoculation sous la peau de $0^{cc},25$ de second vaccin. C'est à peine si cette deuxième inoculation donne lieu à une légère élévation de température; l'immunité pour le charbon est alors acquise. Ce procédé, qui permet de ne pas sacrifier inutilement des animaux, pourra servir à ceux qui poursuivent des expériences sur l'immunité.

Que deviennent les bacilles qui ont été injectés en si grand nombre dans le sang? Pullulent-ils dans le milieu sanguin? Y sont-ils détruits? S'arrêtent-ils dans les organes pour y donner des foyers de culture? Ce sont là des questions que nous allons tâcher de résoudre.

1. Pour pratiquer les injections intra-veineuses de grandes quantités de liquides, nous nous servons d'une éprouvette en verre, graduée, terminée à sa partie supérieure par un tube du diamètre d'un tube à gaz, et munie d'un tube à déversement, comme celui des burettes de Mohr. Ce tube est à l'intérieur de l'éprouvette, et l'extrémité qui fait saillie au dehors est reliée par un tube de caoutchouc à l'aiguille canule que l'on introduit dans la veine; tout l'appareil peut être facilement stérilisé à l'autoclave à 115°. La pression nécessaire pour l'écoulement du liquide est obtenue au moyen d'une poire de caoutchouc que l'on adapte sur l'éprouvette au moment de faire l'injection. Les cultures de premier vaccin se présentent sous forme de flocons très ténus faciles à désagréger par l'agitation; il n'y a donc pas à craindre d'embolies.

Depuis le travail de M. Wyssokowitsch[1], nous savons que les microbes non pathogènes, injectés directement dans le sang, en disparaissent rapidement, qu'ils s'accumulent dans les organes, foie, rate, moelle des os, où ils sont bientôt détruits sur place. Les microbes pathogènes introduits dans le courant sanguin ne s'y rencontrent plus au bout de quelques heures, puis ils y reparaissent et leur nombre augmente jusqu'à la mort.

Les bacilles du vaccin charbonneux introduits dans le sang agiront-ils à la manière des microbes pathogènes ou disparaîtront-ils comme les microbes inoffensifs ?

Ces bacilles atténués ne sont plus à la vérité pathogènes pour le lapin, mais ils ne sont pas non plus des bacilles inertes, puisqu'ils confèrent à l'animal auquel on les a injectés une immunité relative. Pour répondre à la question posée, injectons dans la veine marginale de l'oreille d'un lapin 40^{cc} de premier vaccin, comme nous l'avons décrit. Dans les veines de l'oreille opposée, puisons à des intervalles déterminés du sang que nous examinerons au microscope et que nous sèmerons dans un bouillon de culture. Nous saurons ainsi si les bactéridies introduites restent dans le sang, si elles y pullulent ou si elles disparaissent.

Aussitôt après l'injection, les bacilles ne sont pas rares dans le sang ; presque chacune des gouttes du sang ensemencé se montre féconde. Cependant il faut une recherche attentive pour en trouver sous le microscope. Bientôt ils deviennent si peu nombreux dans le courant sanguin qu'il faut semer plusieurs gouttes de sang pour avoir des cultures. Après une demi-heure, cinq gouttes de sang ont peuplé un ballon de culture ; mais les bouillons ensemencés une heure après, avec la même quantité de sang, sont restés stériles. Il en a été de même dans les heures suivantes, bien que la quantité de sang semée ait parfois dépassé 1/2 centimètre cube.

Les bacilles du premier vaccin paraissent donc se comporter dans le sang comme les bacilles inoffensifs, ils en disparaissent rapidement. Cherchons s'ils s'accumulent dans les organes, notamment dans la rate, qui est la partie du corps où l'on trouve le plus de bactéridies chez les animaux qui meurent du charbon. Après avoir injecté le premier vaccin dans les veines d'une série

1. Wyssokovitsch, *Zeitschrift für Hygiene*, 1886, Bd I.

de lapins, sacrifions-les à des intervalles de plus en plus éloignés du moment de l'injection, semons la pulpe de la rate dans des bouillons de culture et examinons-la au microscope. Nous constaterons que les bacilles du vaccin charbonneux se rencontrent dans la rate longtemps après qu'ils ont disparu dans le sang. La pulpe de la rate des animaux sacrifiés 12 heures, 24, 48 et même une fois 140 heures après l'injection donne des cultures de bactéridies. Elles sont cependant très rares dans l'organe, car, au microscope, on n'en rencontre point dans les préparations colorées au bleu de méthylène. Dans la rate d'un lapin sacrifié quatre heures après l'introduction du vaccin dans les veines, nous avons rencontré, après beaucoup de recherches, quelques bacilles contenus pour la plupart dans l'intérieur des cellules, et prenant déjà moins bien la matière colorante.

Il semble donc que les bacilles n'ont point pullulé dans le corps. Si la pulpe de la rate est encore féconde quand on l'ensemence après vingt-quatre heures, cela tient sans doute à la présence des spores dans la culture injectée : celles-ci se sont conservées plus longtemps vivantes et ont germé dans les bouillons de culture.

Les bacilles du vaccin charbonneux introduits dans le corps des lapins n'y sont, pour ainsi dire, restés que le temps d'y être détruits ; comment ont-ils pu donner un certain degré d'immunité contre le charbon ? Il paraît naturel que la modification de l'organisme qui constitue l'état réfractaire ne puisse être accomplie qu'après que le virus atténué s'est cultivé dans le corps. Dans nos expériences, l'injection d'un grand nombre des bacilles semble avoir produit, en peu de temps, un résultat analogue à celui d'une culture lente et prolongée du vaccin. C'est sans doute parce que les microbes disparaissent rapidement qu'il faut en introduire beaucoup pour produire un effet. On est conduit à se demander si l'immunité relative qui est conférée aux lapins dans ces conditions ne serait pas due, soit à l'introduction dans leur organisme des produits de la culture des bacilles, soit aux produits la destruction des bacilles eux-mêmes. Dans un prochain mémoire nous aborderons cette question.

NOTE SUR LE CLOU DE GAFSA (TUNISIE)

Par F. PONCET,

Professeur au Val-de-Grâce

(AVEC LA PLANCHE XV).

Le clou de Gafsa, de Biskra, du Nil, d'Alep, de Pendjeh, de Dehli semble être cliniquement une même affection, et cependant, la description récente du bouton d'Alep, par Riehl, de Vienne, s'éloigne tellement des données actuelles du clou de Biskra, qu'il nous semble prudent de ne pas mélanger cette synonymie, tout au moins jusqu'à ce que la microbiologie ait constaté, d'une manière certaine, l'identité de ces éruptions cutanées.

Dans l'étude de cette maladie, la bibliographie commence, d'autre part, à s'encombrer de documents si nombreux, qu'il devient aussi nécessaire de se borner à certains points parfaitement limités. Nous désirons, aujourd'hui, signaler un fait nouveau, dans la microbiologie du clou de Gafsa.

Pendant notre séjour en Tunisie, à la Direction du service de santé de l'Armée, nous avons reçu un certain nombre de documents se rapportant au clou de Gafsa : aquarelles faites sur place, photographies, mémoires et pièces anatomiques.

L'identité du clou de Biskra et du clou du Gafsa n'a pas été difficile à établir. Outre la similitude clinique extérieure des deux éruptions, on peut dire que les deux villes possèdent les mêmes conditions climatologiques : Gafsa, Biskra sont deux petits centres construits au seuil du désert Saharien, possédant des sources d'eaux chaudes et vivant d'oasis voisines.

Les pièces anatomiques, qui nous avaient été adressées par M. le médecin-major Lepage, placées dans l'alcool à 90°, nous

ont permis d'étudier les altérations des tissus, et les microbes qu'ils contiennent.

Tissus. — Le clou de Gafsa est, ainsi que l'avaient reconnu Kelsch, Laveran et tous nos collègues qui ont habité Biskra, une affection caractérisée par l'hypertrophie des couches épithéliales, et l'inflammation du derme.

Des coupes pratiquées après congélation dans l'épaisseur des tissus, parallèlement ou obliquement à la surface, et colorées de différentes façons, nous ont permis de reconnaître une hypertrophie énorme de la couche cornée : l'épithélium contient sur toutes les sections de grandes quantités d'elloïdine. Il est disposé en longues papilles qui plongent dans le derme altéré. Tous les éléments sont à noyaux multiples.

La pénétration réciproque des papilles épithéliales et des papilles du derme, toutes deux bien séparées, fournit, sur les coupes, des sections en cercle ou ovales dont le centre est occupé par les vaisseaux papillaires.

Ces papilles dermiques sont réduites à l'état purement embryonnaire : les vaisseaux, formés par des capillaires à parois constituées par une seule cellule, sont environnés, comprimés par une accumulation de leucocytes.

Plus profondément, le derme lui-même a perdu toute son organisation première; nous ne retrouvons ni trousseaux fibreux, ni glandes, mais simplement une infiltration de jeunes cellules connectives, constituant le tissu embryonnaire absolument pur. Cette particularité tient assurément à l'état avancé du clou que nous avons eu sous les yeux.

Mais l'absence des éléments normaux du derme permet déjà de comprendre combien les cicatrices de ces ulcérations doivent être indélébiles, puisqu'elles se font sur un tissu qui a perdu entièrement sa constitution primitive pour revenir aux cellules embryonnaires.

Si notre description diffère un peu de celle donnée par Kelsch, dans le mémoire de Weber, c'est, il est aisé de le voir, qne notre confrère a étudié un clou à une période destructive moins prononcée. Mais nous ne saurions admettre, cependant, comme se rapportant au clou de Gafsa, l'examen histologique donné par Riehl, de Vienne, pour un clou d'Alep.

Cet auteur a constaté au milieu du tissu embryonnaire des

cellules multinucléaires à protoplasma transparent, puis des masses hyalines en forme de boules et de gouttes, sans structure appréciable, analogues à celles du rhinosclérome. C'est dans les différentes cellules de l'infiltration qu'existeraient les microbes décrits par Riehl.

Cette analyse s'éloigne trop des recherches faites jusqu'ici sur le clou de Biskra, et d'autre part ces masses haylines se rapprochent trop aussi des cellules géantes, globes spéciaux, rencontrés dans d'autres affections exotiques parasitaires, pour que la confirmation des descriptions de M. Riehl ne soit pas jugée nécessaire. Nous nous en tiendrons, jusqu'à plus ample information, à l'idée acceptée par Kelsch, Laveran et nous-même : le clou, anatomiquement, est une hypertrophie cornée, épithéliale, papillaire, avec transformation embryonnaire du derme sous-jacent.

Quelle est la cause de ce processus particulier, si tenace et si fréquent dans le lieu où il prend naissance ?

Ceci nous conduit à la recherche *des parasites* du clou de Gafsa.

Parasites. — Les recherches de ces dernières années, et nous n'entendons parler que des observations faites avec la technique de coloration et avec le grossissement à immersion, ont toutes donné comme résultat : un microcoque de dimension moyenne.

MM. Bonnet et Dupéret arrivent à des cultures par le liquide de la suppuration et les croûtes. Le bouillon reproduit en inoculations des masses caséeuses au point piqué et des phénomènes généraux d'infection purulente et putride.

C'est aussi un petit microcoque que M. Duclaux isole dans le sang d'un malade atteint du clou de Biskra à l'hôpital Saint-Louis. Ses expériences avec M. Heydenreich reproduisent à peu près les phénomènes locaux et généraux que MM. Bonnet et Dupéret ont observé à Lyon, mais il juge pourtant qu'il a opéré avec un autre microbe.

M. Gessard, pharmacien-major à l'hôpital de Gafsa, fait des cultures avec l'humeur prise dans un ulcère : il obtient un microcoque que M. Duclaux pense analogue à celui du malade de l'hôpital Saint-Louis.

Enfin, dans le dernier numéro de ces *Annales*, M. Chante-

messe a retrouvé dans un clou du Nil, en piquant la tumeur et en ensemençant les liquides aspirés, un microcoque qu'il inocule et qui reproduit une éruption cutanée et d'autres phénomènes généraux,

Voilà donc six observateurs, qui tous, en cultivant les sécrétions ou les croûtes, arrivent à un microcoque.

Mais là encore M. Riehl, de Vienne, s'éloigne des données précédentes pour le bouton d'Alep.

Par une méthode spéciale : solution de fuchsine, lavage à l'acide azotique, alcool pur, il parvient à colorer un microcoque de 0 μ,9 à 1 μ,1 (c'est-à-dire beaucoup plus gros que celui de Duclaux) et siégeant exclusivement dans le protoplasma des cellules embryonnaires. Ce parasite n'existe pas dans le tissu connectif, ni dans l'épiderme. Sans être disposé en zooglées, ni en chaînettes, il se trouve dans les grosses cellules épithélioïdes, qui en contiennent souvent plus de vingt. On le rencontre aussi en grand nombre dans les cellules multinucléaires. Ces cocci auraient une capsule et seraient légèrement ovales. Les infiltrations embryonnaires sont remplies de ces microcoques.

Cette description, nous le répétons, fait involontairement songer aux globes, aux cellules lépreuses de Virchow.

Notons, cependant, que les cultures n'ont rien donné entre les mains de Riehl, comme reproduction de ce microbe.

Cette description ne répond pas non plus à ce que nous avons constaté dans l'examen des coupes de notre bouton de Gafsa, et nos préparations ont été vues par MM. Duclaux et Gessard.

Par la méthode de Gram ou par la coloration de Malassez, nous avons constaté la présence de deux microbes : un microcoque et une bactérie.

Le microcoque petit, mais non des plus petits, n'est bien visible et analysable qu'avec l'immersion 12, oculaire 2, après coloration du parasite et décoloration du tissu. Il mesure de 0μ,25 à 0μ,20. Il est disposé au bord des coupes en énormes zooglées, qui dissocient les premiers épithéliums. En ce point (pl. XV, fig. I), les microcoques forment un liséré bleu intense, uniquement composé de ces colonies denses et très épaisses. Quand on examine les épithéliums un peu éloignés du bord de la coupe, ceux que la section a isolés dans les angles ou les ronds des papilles, on les trouve recouverts de ce microcoque, à carac-

tère toujours identique et très exactement appréciable sur l'épithélium où il est mieux isolé (fig. I, 4).

Dans l'intérieur de la préparation, le microbe est disposé sur les éléments, non plus en zooglées, mais par îlots de 40 à 50 individus, quelquefois moins, souvent par deux (fig. II, 5). Cette forme, en petits amas de 40 micrococques, a été signalée par Gessard, comme se rencontrant assez souvent dans les cultures (fig. III, 4), et il serait disposé à en faire un caractère particulier, comme aspect, au groupement de ce microbe.

En descendant vers la fin de la couche épithéliale, les micrococques deviennent de plus en plus rares et s'arrêtent aux éléments embryonnaires du derme (fig. II). Malgré des examens répétés, au grossissement de 1,500 à 1,800, nous n'avons jamais constaté de micrococques ni dans les leucocytes, ni au milieu de ces éléments. Aucune méthode n'en a décelé dans cette partie de nos coupes. Le micrococque, pour nous, reste donc localisé entre les épithéliums, et non pas dans le protoplasma, ni dans le noyau; mais entre ces éléments, qui sont, on le comprend, en voie de division karyokynétique (fig. II, 3, 4).

Mais ce petit micrococque n'est pas le seul microbe rencontré dans les couches épidermiques. Nous avons aussi, à côté de lui, constaté *la présence de bacilles* de longueurs variées. Les bâtonnets, de l'épaisseur d'un micrococque, varient en longueur dans des proportions considérables. Leurs formes, dessinées à la chambre claire, offrent des différences allant de 2 à 15. Une de ces bactéries, dessinée à l'objectif Imm. 12, mesurait plus de 8 millimètres (fig. I, 2 et 3).

Ces éléments, mélangés aux micrococques et formant, quelquefois, une espèce d'enchevêtrement, sont cependant beaucoup moins nombreux que les premiers. Mais toujours sur les épithéliums isolés, et dans la profondeur de la préparation, nous avons pu constater la présence de petits bâtonnets courts, décomposables en deux micrococques, et de véritables bacilles, résultant, quelquefois, de l'adjonction bout à bout de deux formes déjà très allongées (fig. III). Il est aussi aisé de voir toutes les longueurs intermédiaires de ces bactéries, qui ne présentent pas, cependant, de renflements antérieurs appréciables. En sorte qu'il est permis de se demander si nous n'avons pas sous les yeux une

seule forme à différents degrés d'évolution (fig. III, 5, 6), du microcoque double jusqu'à la longue bactérie.

Ajoutons, immédiatement, que les meilleures cultures du microcoque n'ont jamais fourni de bacille, dans les bouillons, à aucun des observateurs sus-nommés. Cela ne prouve pas qu'il n'y avait pas de bacilles dans les clous étudiés. De même leur présence dans le nôtre, si bien établie qu'elle soit, pourrait être un accident et réclame confirmation : nous avons demandé pour cela d'autres matériaux à nos collègues de l'armée.

Quoi qu'il en soit, nous dirons que, d'après nos pièces, le clou de Gafsa ne peut plus être considéré comme dû à une seule espèce de microbes. Cette lésion en réalité en contient deux : un *microcoque* de petite dimension disposé, soit en épaisses colonies à la surface, soit réparti entre les épithéliums en petits îlots, soit accouplé ; un *bacille* variant dans sa longueur de 2 microcoques à celle de 8 μ.

Ces microbes sont logés entre les couches épithéliales, et ne se rencontrent pas dans le derme embryonnaire, ni entre les cellules, ni dans le protoplasma des cellules. Ils sont avides d'air et restent dans les couches du tissu où cet aliment leur est accessible.

Il paraîtra alors nécessaire de revoir les inoculations pratiquées avec le seul microcoque des bouillons de culture, et de les repratiquer avec les bacilles.

Peut-être a-t-on trop négligé les conditions propres à l'évolution du clou. A Gafsa, à Biskra, cette éruption ne se produit qu'à certains mois de l'année toujours les mêmes ; elle commence en novembre d'une façon fixe, à ce point que plusieurs de nos anciens collègues y ont vu une affection des glandes sudoripares, se reproduisant par le refroidissement après les fortes chaleurs. Dans les villes mêmes où se développe cette affection bizarre, elle résulte donc de conditions climatériques, limitées à certaines saisons. Et c'est une affection soumise d'une façon aussi étroite à la climatologie de quelques points du territoire africain, c'est une affection de cette nature que vous essayez de reproduire à Paris, à Lyon, n'importe à quel mois, sur des animaux peu aptes à son développement? J'estime que les chances du succès sont singulièrement limitées par les conditions de ces expériences.

Il est vrai que si les inoculations réussissent, la preuve sera d'autant plus irréfutable.

Mais jusqu'à présent nous n'avons pas eu à Paris, ni à Lyon le succès obtenu par Weber sur notre collègue M. Moty, qui portait quelques jours après l'inoculation, à Biskra, une magnifique série de croûtes pathognomoniques.

Tant qu'une régénération, aussi simple et aussi parfaite, n'aura pas été constatée, soit avec le microcoque, soit avec le bacille, des doutes pourront s'élever sur la puissance pathogène de ces deux microbes.

LÉGENDE DE LA PLANCHE XV

Figure I

Microcoques et bacilles sur des éléments épithéliaux cornés et déformés, dans le clou de Gafsa.

1. — Zooglées. Microcoques de 0 μ,20 à 0 μ,25 réunis en grande épaisseur.
2. — Bacilles accolés à angle.
3. — Long bacille, mesurant près de 8 millimètres.
4. — Microcoques et bacilles sur un élément déformé.

Figure II

Coupe oblique dans l'épaisseur de l'épithélium d'un clou.

1. — Liséré extérieur contenant une grande quantité de microcoques et de bacilles; ces derniers moins abondants.
2. — Bacilles.
3. — Nucléoles de l'épithélium — en division.
4. — Les mêmes, plus profonds.
5. — Petits groupes de microcoques disposés en îlots.
6. — Bacilles, assez rares et de toute dimension.
7. — Elément épithélial dont les contours sont à peine visibles.

Figure III

1. — Colonies de microbes au bord d'une coupe.
2. — Amas de microcoques se prolongeant dans l'épaisseur de l'épithélium.
3. — Bacilles et microcoques.
4. — Ilots; forme caractéristique de ce microcoque déjà signalée fig. II, n° 5.

5.-6. — Microcoques disposés en chaînettes plus ou moins serrées.

Nota. — Ces dessins ont été faits à la chambre claire : oculaire 2 de Verick et immersion 12, homogène.

SUR LA PRODUCTION DE L'INVERTINE CHEZ QUELQUES CHAMPIGNONS,

Par E. WASSERZUG.

Quand on expose à l'air une solution de saccharose dans un milieu nutritif ou simplement dans l'eau, elle ne tarde pas à se peupler de bactéries et de moisissures communes qui l'altèrent et, le plus souvent, l'intervertissent rapidement. L'*Aspergillus niger*, le *Penicillum glaucum*, parmi les champignons les plus connus, sont d'abondants producteurs d'invertine ou *sucrase*. Ils en fournissent des traces appréciables dès la première apparition des filaments végétatifs dans le liquide de culture ; cette invertine est aussitôt employée à rendre assimilable le saccharose dissous. Toutefois il existe, tant chez les bactéries que chez les champignons, des espèces qui n'intervertissent pas visiblement le saccharose. M. Gayon l'avait déjà remarqué, du reste, en 1878 [1]. Tels sont, par exemple : le *Bacillus anthracis*, le *Mucor circinelloïdes, spinosus, alternans*, et, parmi les levures : le *Saccharomyces apiculatus* et d'autres. L'on pourrait facilement multiplier ces exemples, qui sont beaucoup plus nombreux qu'on ne se l'imagine au premier abord.

En examinant des feuilles qui avaient séjourné pendant quelque temps dans l'eau, j'ai eu l'occasion d'observer un champignon particulier qu'il est très facile d'isoler à l'état de pureté et de cultiver dans les milieux les plus divers. Il y présente un polymorphisme très marqué qui rend son étude morphologique des plus intéressantes. Sans vouloir entrer ici dans de longs détails à ce sujet, j'indiquerai, brièvement, les principaux caractères qui permettent de le reconnaître et de suivre les phases diverses de son évolution.

Dans un bouillon de veau légèrement acide, renfermant 5 à 6 % de glucose, il se développe des filaments cloisonnés qui se ramifient abondamment. Leur largeur ne dépasse pas 4 à 7 μ.

1. Comptes rendus, t. XCVIII.

Au bout de peu de temps, ces filaments se renflent légèrement à leur extrémité qui grossit, s'allonge et donne naissance à une conidie fusiforme, portant 2 ou 3 cloisons transversales, souvent recourbée en arc de cercle. Les conidies peuvent naître sur le filament par un court pédoncule; plus fréquemment, les filaments conidifères sont rassemblés en une ombelle composée de 3 à 10 rameaux fertiles et portée par un pédoncule unique. Ce pédoncule s'insère normalement sur un filament plus âgé qui donne naissance à des productions analogues sur une grande partie de son parcours. Chaque filament fertile peut fournir un grand nombre de conidies qui ne tardent pas à se répandre en tous sens dans l'intérieur du liquide de culture.

Il est difficile de donner un nom exact à cette espèce. L'existence des conidies septées est trop fréquente pour fournir un diagnostic de grande importance. Il m'a semblé, cependant, que c'était dans le genre *Fusarium* qu'on pouvait ranger le plus vraisemblablement le champignon que j'ai étudié. J'adopterai provisoirement ce nom, plutôt pour abréger le langage que pour donner une place définitive dans la classification à l'espèce que je viens de décrire.

La forme de ce *Fusarium* éprouve des changements notables suivant les milieux. Ces changements portent : 1° sur les filaments végétatifs; 2° sur les conidies.

Les filaments sont ordinairement formés de cellules allongées et relativement grêles. Quand il y a du sucre interverti dans le liquide, ces cellules végétatives deviennent courtes et grossissent beaucoup. Dans la profondeur du liquide, elles prennent l'aspect des cellules-ferments qui se forment chez les mucors dans les mêmes conditions. En même temps on peut constater, comme pour ces derniers, la mise en train d'une fermentation alcoolique, du reste peu active. Avec des liquides renfermant 5 à 8 °/₀ de glucose, la quantité d'alcool formé dépasse rarement 0,8 à 1,5 °/₀. C'est ainsi que dans une expérience qui a duré trois semaines, j'ai obtenu 1,1 °/₀ d'alcool. Le liquide de culture était de l'eau de carottes contenant primitivement 5,72 °/₀ de glucose. Il restait à cette époque 2,32 °/₀ de glucose non employé.

Les conidies, ordinairement septées et fusiformes, varient beaucoup d'aspect, de grandeur et de nombre. Toutefois on peut

dire, d'une façon générale, qu'à un milieu donné correspond une forme déterminée de conidies. Leurs dimensions peuvent varier entre 4 à 25 μ de long sur 2 à 9 μ de large. Au lieu d'être septées, elles peuvent être unicellulaires, ovales et presque rondes. On peut en distinguer de plusieurs sortes. Les unes sont internes ou mycéliennes, et se forment dans l'intérieur même du liquide de culture sur les filaments immergés. Les autres sont portées par des filaments aériens qui se dressent à la surface du liquide, en le recouvrant d'un tapis d'un blanc de neige. On peut empêcher les conidies aériennes de se produire, tel est le cas des cultures au delà de 35° dans des liquides pauvres en éléments nutritifs. On peut même aller plus loin et empêcher d'une façon durable la formation des conidies tant aériennes que mycéliennes. Il suffit pour cela de faire vivre le *Fusarium* à 37°, pendant plusieurs générations, dans les liquides minéraux alcalins, non sucrés.

Enfin, il existe une troisième espèce de conidies qui diffèrent absolument des précédentes : elles sont rondes, à membrane épaisse et pourvue d'ornements. Elles naissent par places à la surface du *Fusarium* et donnent de petites taches sombres variant du vert au brun foncé. Je ne les ai jamais obtenues que dans des milieux alcalins, au bout d'un temps très long, — six semaines ou deux mois, — à une température inférieure à 30°. On ne les rencontre jamais dans des milieux acides, ni dans les liquides contenant du saccharose.

C'est surtout dans ces derniers milieux que l'étude physiologique du *Fusarium* est des plus instructives. En présence du saccharose, il pousse facilement et s'accroît avec rapidité, quand la température reste comprise entre 15 et 34° environ. A 25°, par exemple, les filaments végétatifs sont déjà très nombreux au bout de 24 heures. Si l'on examine le liquide à cette époque, on constate qu'il ne réduit pas la liqueur de Fehling : il n'y a donc pas de saccharose interverti. Il en est de même les jours suivants. On pourrait donc croire que le *Fusarium* ne produit pas d'invertine et qu'il est analogue, à ce point de vue, aux mucors que nous avons cités plus haut. Mais si l'on poursuit l'examen du liquide, on constate que le quatrième ou le cinquième jour, parfois plus tard, l'inversion du sucre, qui ne s'était pas produite jusque-là, se manifeste brusquement. La quantité de sucre interverti, très faible au début, augmente avec le temps, sans

atteindre jamais un chiffre élevé. Dans une expérience où l'inversion n'a apparu que le cinquième jour, l'analyse du liquide de culture a donné les résultats suivants :

	1er jour.	4e jour.	6e jour.	8e jour.
Saccharose p. 100.	4,75	4,66	4,55	3,82
id. interverti.	»	»	traces.	0,42
id. disparu.	»	0,09	0,19	0,51

Le liquide de culture était de l'eau additionnée de $\frac{1}{20}$ de son volume de bouillon de veau, et contenant primitivement 4,75 °/₀ de sucre candi. On voit que la disparition du sucre est relativement lente. Une culture restée pendant près de cinq mois dans les mêmes conditions avait encore conservé au bout de ce laps de temps des traces appréciables de sucre interverti : 0,45 °/₀, la teneur en saccharose ayant été à l'origine de 6,41 : le saccharose n'avait été complètement interverti qu'au bout de quatre mois environ [1].

Ainsi l'inversion du sucre n'apparaît pas dès les premiers moments de la végétation du *Fusarium*. Si, en même temps qu'on a suivi les changements chimiques survenus dans le milieu, on a continué à examiner avec soin l'état de développement de la plante, il est facile de constater que le moment où l'inversion apparaît coïncide précisément avec celui où les premières conidies se montrent dans le liquide.

Chez le Fusarium, la formation des conidies et la sécrétion de la diastase sont deux phénomènes concomitants.

Si cette proposition est vraie, les deux phénomènes doivent marcher dans le même sens : à un retard dans la formation des conidies doit correspondre un retard dans la production du sucre interverti, et inversement. C'est ce qui a lieu en effet. En variant les conditions de culture, on peut arriver à retarder de 8, 10 jours, quelquefois davantage, la formation des conidies ; on peut, d'autre part, l'accélérer et la produire au bout de 24 heures. Dans tous les cas, l'apparition des premières traces de sucre

1. Cependant le sucre est un aliment de prédilection pour le *fusarium*. En le faisant vivre dans deux liquides semblables, dont l'un ne contenait pas de saccharose, l'autre en renfermant 6,48 °/₀, j'ai obtenu 0gr02 de plante dans le premier liquide, et 0gr88 dans le second avec 0,10 °/₀ de sucre interverti formé. L'expérience avait duré trois jours avec 100cc de liquide dans les deux cas.

interverti a lieu au moment où les filaments végétatifs sont devenus nettement conidifères.

Mais, dira-t-on, les conidies et, en général, les organes de fructification ne se forment guère, chez les champignons, qu'au moment où la plante est arrivée à un état avancé de développement, et après que le mycélium s'est produit en grande quantité. Ne pourrait-on attribuer, chez le *Fusarium*, la sécrétion de la diastase à l'état de maturité du végétal, et sa présence dans le liquide au concours simultané du grand nombre de cellules déjà formées au moment de l'apparition des conidies ? L'expérience suivante va répondre à cette objection.

Faisons deux cultures du *Fusarium* dans un même milieu, une solution de sucre candi dans l'eau par exemple. L'une des cultures se fera dans un ballon Pasteur. L'autre sera mise dans une éprouvette où le liquide est surmonté d'une épaisse couche d'huile stérilisée, ou mieux encore dans un tube plein de liquide et hermétiquement clos. De la sorte, on aura un excès d'oxygène dans le premier cas ; dans le second, le végétal ne pourra disposer que du peu d'oxygène dissous dans le liquide. Le développement se fait d'une façon très différente dans les deux milieux. Dans le ballon Pasteur le mycélium est abondant ; toutefois les filaments sont grêles, allongés et terminés tardivement par une petite conidie ovale, après un parcours qui peut atteindre 2 mm. de longueur. Dans la seconde culture, le mycélium est rare, souvent à peine visible : les filaments y sont souvent courts, et quelques-uns d'entre eux portent aussitôt une conidie très petite. Or, malgré cette différence notable dans l'état des deux cultures, l'inversion du saccharose n'apparaît, dans l'un et l'autre liquide, qu'au moment de l'apparition des conidies.

Ajoutons que la présence du sucre interverti ne peut pas non plus s'expliquer par une réaction acide du milieu. Je me suis assuré que, dans tous les cas, le liquide de culture se conservait neutre ou alcalin.

Le fait de la production de l'invertine coïncidant avec la formation des conidies peut se démontrer même en dehors des liquides sucrés. Il suffit de faire vivre le *Fusarium* dans du bouillon de veau. On peut constater l'existence d'un peu d'invertine dans le liquide à partir du moment où les conidies y ont apparu.

Il est donc permis d'énoncer d'une façon définitive la proposi-

tion que nous émettions tout à l'heure : chez le *Fusarium* la formation des conidies et la sécrétion de la diastase sont deux phénomènes concomitants.

II

On peut trouver d'autres exemples, chez les champignons, à l'appui du fait que nous venons d'étudier chez le *Fusarium*. En abandonnant à l'air du pain humide dans une étuve d'Arsonval, j'ai obtenu entre 48 et 50°, une autre espèce possédant d'une façon aussi nette la propriété de ne sécréter de l'invertine qu'au moment de l'apparition des conidies. Cette espèce ne germe guère qu'au delà de 25°, et se développe facilement même au delà de 50°. Elle forme des conidies rondes, isolées, portées sur un pédoncule renflé et plus gros que les filaments végétatifs, qui sont très grêles et n'ont souvent pas 2 μ de largeur. A 37°, les conidies se forment tardivement, au bout de 8 à 10 jours et souvent plus tard. Dès qu'elles sont mises en liberté, elles épaississent beaucoup leur membrane qui noircit rapidement en même temps que le liquide devient brun foncé, puis noir, à mesure que les conidies augmentent en nombre. Là aussi le saccharose n'est interverti qu'au moment où les conidies se produisent, c'est-à-dire assez tard et après la formation d'une grande quantité de mycélium.

Une espèce voisine, et peut-être identique, obtenue dans les mêmes conditions, donne des conidies semblables. Mais auparavant elle forme souvent, par renflement d'une partie quelconque d'un filament végétatif, des corps analogues aux chlamydospores des mucorinées. Dans l'espèce dont il est question, les chlamydospores n'amènent aucun changement chimique dans le saccharose, et le liquide reste sans action sur la liqueur de Fehling tant que les conidies terminales ne se sont point formées.

III

Le phénomène que nous venons d'indiquer n'est donc pas isolé parmi les champignons. Est-il général ? On peut montrer que non. Je cultive, en effet, depuis longtemps une espèce de champignon à grosses conidies biseptées, d'un rose clair, qui, à aucun moment de sa vie, n'a d'action sur le saccharose. Cette espèce vit fréquemment sur le bois mort où elle est connue sous le nom de *Cladotrichum roseum*. Elle ne produit de fermentation

alcoolique dans aucune condition. Cependant, comme pour le *Fusarium*, le saccharose disparaît, en très petite quantité il est vrai, au fur et à mesure du développement plus abondant de la plante.

Cette remarque fait naître une autre réflexion. Lorsque le saccharose disparaît, sans qu'il se soit formé de sucre interverti, est-il consommé directement dans l'intérieur des cellules, ou bien y est-il transformé auparavant sous l'action d'une diastase interne ? Il est difficile de répondre d'une façon précise à cette question. Mais quelle que soit la solution qu'elle reçoive dans l'avenir, les conclusions qu'on peut tirer de l'étude que nous venons de faire n'en seront pas modifiées d'une façon sensible. On pourra toujours dire que certains champignons manifestent, au moment de la formation de leurs conidies, une propriété nouvelle : celle de sécréter de l'invertine à l'extérieur de leurs cellules.

Cette sécrétion de diastase, que M. Duclaux [1] avait montré être en relation avec ce mode d'alimentation de la cellule, dépend donc aussi d'un mode de vie physiologique. Soit qu'on attribue celle dont nous venons d'observer la production à la conidie elle-même, ou aux filaments mycéliens qui n'en avaient pas donné avant la production des conidies, il n'en est pas moins curieux de voir que la fructification du végétal s'accompagne de l'apparition d'une faculté nouvelle.

On rencontre chez la betterave et la canne à sucre un fait analogue qu'on peut rapprocher jusqu'à un certain point de celui que nous venons d'étudier. Ces plantes ne produisent d'invertine qu'à un moment donné de leur vie, pour consommer les réserves de saccharose qu'elles avaient accumulées antérieurement.

Il est possible que l'étude de la formation des autres organes de fructification connus chez les champignons amène la connaissance de faits semblables à ceux qui font l'objet de ce travail. La production des spores endogènes, celle des zygospores des Mucorinées peuvent donner des résultats intéressants. Les expériences que j'ai commencées sur ces divers sujets sont encore trop peu avancées pour qu'il me soit possible de les exposer avec profit pour le moment.

1. *Microbiologie*, p. 192.

DE LA FERMENTATION DE LA DEXTRINE ET DE L'AMIDON PAR LES MUCORS,

Par MM. U. GAYON et E. DUBOURG.

La dextrine et l'amidon ne sont pas fermentescibles, c'est-à-dire qu'en présence de la levure de bière, ces corps n'éprouvent pas, même indirectement, la fermentation alcoolique. Pour qu'ils puissent servir à la production de l'alcool, il faut qu'ils soient d'abord saccharifiés. Leur saccharification se fait d'ordinaire par l'action des acides étendus ou par le malt ; elle peut aussi s'effectuer par des bactéries [1] ou par des moisissures [2] ; mais on ne connaît pas jusqu'ici de ferment capable, à lui seul, d'opérer à la fois cette transformation et celle du sucre obtenu en alcool.

Il en résulte que, si l'on ensemence de la levure de bière (*Saccharomyces*) dans des mélanges de dextrine et de substances fermentescibles (maltose ou glucose), celles-ci se transforment seules en acide carbonique et alcool, et la dextrine reste intacte. Le fait a été nettement établi par O'Sullivan pour le moût de bière [3].

I

Il nous a paru utile de faire la même constatation à l'aide de levures *pures*, non sur des moûts de bière, dont la composition

1. D'après deux notes insérées aux Comptes rendus de l'Académie des sciences (tome XCV, pages 345 et 356, 1882), M. V. Marcano aurait obtenu la fermentation *directe* de la fécule par les vibrions. Cette conclusion est inexacte, parce que les cultures faites par l'auteur renfermaient des organismes variés, et que, si les uns étaient des agents d'hydratation de la fécule, les autres étaient des ferments ou levures alcooliques.

2. L'*Aspergillus* (*Eurotium*) *oryzœ*, avec lequel les Japonais préparent le *Köji*, sécrète une diastase qui saccharifie avec énergie l'empois d'amidon (W. Atkinson. (*Moniteur scientifique* (3), tome XXIV, page 7, 1882).

3. Duclaux. *Microbiologie*, page 449 et 461.

complexe [1] se prête mal à ce genre d'expériences, mais sur des mélanges simples de dextrine et de glucose, de dextrine et de maltose.

1° *Fermentation d'un mélange de dextrine et de glucose.* — Le 10 juin, nous ensemençons avec une levure *inversive* une fiole de culture contenant le mélange précédent en dissolution dans de l'eau de levure.

L'analyse du liquide, faite à divers moments, pendant la fermentation, a donné :

	Glucose p. 100.	Dextrine p. 100.
Le 10 juin.	4,7	2,3
Le 12 —	2,0	2,3
Le 15 —	0,8	2,2

Parallèlement à cet essai, nous avons disposé une seconde fiole contenant le même mélange de dextrine et de glucose, mais ensemencé avec de la levure *non inversive*. Les résultats de l'analyse ont été :

	Glucose p. 100.	Dextrine p. 100.
Le 10 juin.	4,7	2,3
Le 12 —	2,7	2,0
Le 15 —	0,9	2,1

Quelle que soit la nature de la levure employée, on voit que la proportion de dextrine n'a pas varié, tandis que le glucose a diminué régulièrement par la fermentation.

2° *Fermentation d'un mélange de dextrine et de maltose.* — On obtient facilement un pareil mélange en saccharifiant de l'empois d'amidon par de l'extrait de malt. Deux essais, faits avec une même levure inversive, dans de l'eau de levure concentrée, ont donné, avant et après la fermentation :

	I Amidon saccharifié à t = 72°		II Amidon saccharifié à t = 76°	
	Maltose.	Dextrine.	Maltose.	Dextrine.
	—	—	—	—
Avant la fermentation.	3,7 %	1,1 %	5,3 %	3,9 %
Après id.	0,5	1,2	0,2	3,9

1. Le moût de bière renferme, en dehors des matières azotées et minérales, du maltose, de la dextrine, du sucre cristallisable, d'autres hydrates de carbone fermentescibles et des hydrates de carbone non fermentescibles. — D'après *O'Sullivan*, (*Duclaux*. Microbiologie, page 449), et *Kjeldahl*, résumé des travaux du laboratoire de Carlsberg, page 189).

Comme dans les mélanges de glucose et de dextrine, ce dernier corps est resté inattaqué par les diastases de la levure de bière.

II

Si les divers Saccharomyces, inversifs ou non, sont incapables de fixer sur la dextrine et, *a fortiori*, sur l'amidon, l'eau nécessaire à leur transformation en substances fermentescibles, plusieurs Mucors jouissent au contraire de cette propriété, et, en outre, font fermenter les produits de la saccharification.

Le Mucor qui, le premier, nous a donné ce double résultat, et que nous avons spécialement étudié, est représenté, sous ses divers aspects, dans la planche à la fin de ce mémoire.

Il se développe facilement dans la plupart des liquides ordinaires de cultures : jus sucrés, eau de levure, liquide Raulin, moût de bière ou de raisin, etc.

Ensemencé dans de l'eau de levure, par exemple, il produit un mycélium unicellulaire, très ramifié, qui donne naissance en différents points à des filaments fructifères, dont les principales formes sont dessinées dans les figures 6, 7 et 8 de la planche.

Le développement de ces filaments fructifères est facile à suivre dans la chambre humide de MM. Van Tieghem et Le Monnier[1]. On voit d'abord pousser hors du liquide nutritif une tige droite, qui se retourne bientôt en crosse, se renfle à son extrémité et donne naissance à un sporange de forme sphérique (fig. 1) ; puis, en moins de vingt-quatre heures, la tige précédente se ramifie en un point de sa courbure et fournit une branche secondaire qui s'incurve à son tour, mais du côté opposé à la première, et se termine par un second sporange (fig. 2) ; une nouvelle ramification engendre un troisième sporange incliné du côté du premier (fig. 3) et ainsi de suite. Le nombre des sporanges ainsi formés sur un même filament fructifère peut aller jusqu'à dix ou douze, décroissant de diamètre du premier jusqu'au dernier. Leur alternance étant la règle habituelle, notre moisissure a reçu de M. Van Tieghem le nom de *Mucor alternans*.

La disposition la plus commune est celle d'une cyme unipare

1. *Recherches sur les mucorinées* (Annales des sciences naturelles. Botanique, 5e série, XVII, 1873).

hélicoidale à peu près régulière. Cependant, on observe quelques particularités dans le développement des rameaux successifs. Ainsi, dans la figure 7, le deuxième sporange, à partir de la base, est porté sur un long filament dressé placé du même côté que le premier ; dans la figure 6, le filament primitif a fourni deux branches principales ; et, sur l'une d'elles, les sporanges les plus jeunes sont portés par des pédoncules longs et grêles.

Par ses filaments à tige courte et incurvée, le *Mucor alternans* rappelle le *Mucor circinelloïdes*, et, par ses tiges longues et rameuses, il rappelle le *Mucor racemosus*.

Les spores du *Mucor alternans* sont elliptiques, à surface lisse, et mesurent de cinq à six millièmes de millimètre de longueur sur deux à trois millièmes de millimètre de largeur (fig. 5) ; elles sont renfermées dans une membrane incrustée de petites aiguilles cristallines et groupées autour d'une columelle sphérique (fig. 4), dont la base conserve toujours, en forme de collerette, un débris de la membrane extérieure.

Cultivé dans une dissolution de sucre de canne, le *Mucor alternans* se développe exclusivement en mycélium et fructifie comme dans l'eau de levure non sucrée. Il se comporte alors comme le *Mucor circinelloïdes* [1] et comme les levures non inversives [2] qui, ne sécrétant pas d'invertine, n'ont pas le pouvoir de faire fermenter le sucre cristallisable [3].

Au contraire, dans une dissolution de glucose, il prend immédiatement l'état de grosses cellules sphériques très bourgeonnées (fig. 10) et provoque une fermentation active.

Dans du moût de bière, dans des dissolutions de maltose, de dextrine, et même de glucose impur, dans de l'empois d'amidon, il produit d'abord des tubes mycéliens qui se gonflent bientôt, se cloisonnent et forment une succession d'articles à peu près cylindriques (fig. 9, *a*) ; puis, ces articles s'arrondissent en boules

1. U. Gayon. De la fermentation alcoolique avec le mucor circinelloïdes (*Annales de Chimie et de Physique*, 5e série, tome XIV, 1878).

2. E. Roux. Sur une levure cellulaire qui ne sécrète pas de ferment inversif (*Bulletin de la Société chimique de Paris*, tome XXXV, page 371, 1881).

E.-Ch. Hansen. *Travaux du laboratoire de Carlsberg. Résumé*, tome Ier, page 174, 1881.

L. Boutroux. *Annales des Sciences naturelles. Botanique*, 6e série, tome XVII., *page* 194.

3. Si, pendant que la moisissure se développe, une cause quelconque, par exemple la présence accidentelle d'une bactérie, vient à intervertir le sucre, alors il y a fermentation. Nous avons ainsi obtenu 4,1 0/0 d'alcool en moins d'un mois.

(*b* et *c*), se séparent les uns des autres et se reproduisent finalement à l'état de cellules sphériques, pendant toute la durée de la fermentation alcoolique.

III

Fermentation de la dextrine. — Le *Mucor alternans* fait fermenter la dextrine, qu'elle soit seule ou mélangée avec des substances directement fermentescibles.

Toutes nos expériences ont été faites dans des matras Pasteur de grandes dimensions, dont le bouchon conique était terminé par un tube recourbé. Ainsi modifiés, ces appareils permettent de faire aisément la stérilisation des liquides de culture, les ensemencements et les prises d'essai pour les analyses ou pour les observations microscopiques.

1° *Dextrine seule.* — Le 19 juin, on a fait dissoudre dans de l'eau de levure de la dextrine exempte de sucre réducteur, et l'on a ensemencé le liquide avec quelques cellules de *mucor alternans*. La fermentation a été lente et s'est prolongée jusqu'au 5 juillet. Il n'y a jamais eu de traces dosables de sucre réducteur, et néanmoins la dextrine a progressivement diminué, comme le montrent les chiffres suivants :

	Dextrine.
Le 19 juin.	2,73 °/₀
Le 25 —	1,49
Le 29 —	0,82
Le 5 juillet. . . . . :	0,60

On a recueilli 1 0/0 d'alcool et 0gr,72 de cellules-ferment desséchées à 100°.

Voici une autre expérience faite avec une proportion plus forte de dextrine :

Le 10 juillet, on a ensemencé avec du Mucor jeune deux dissolutions de dextrine, l'une dans du bouillon de veau, l'autre dans de l'eau de levure. La fermentation, d'abord très active, s'est ralentie vers le 25 juillet, et s'est arrêtée avant la disparition complète de la dextrine. On a eu successivement :

	Dextrine restant (bouillon de veau).	Dextrine restant (eau de levure).
Le 10 juillet.	8,91 °/₀	8,82 °/₀
Le 13 —	6,00	6,93
Le 26 —	4,41	5,70
Le 3 août	4,32	3,95
Le 19 —	3,57	3,19

La fermentation a donc fait disparaître plus de 5 0/0 de dextrine, ayant produit 2,8 0/0 d'alcool.

Lorsque le milieu est très favorable, la richesse alcoolique peut atteindre et dépasser quatre pour cent, comme ci-dessous :

	Alcool formé en volume.
Après 4 jours	1,6 %
— 20 —	2,8
— 28 —	4,0
— 45 —	4,2

Avec la dextrine, même en excès, on ne peut guère pousser plus loin la fermentation, sans doute parce que la présence de l'alcool formé gêne le développement du Mucor.

2° *Mélange de dextrine et de maltose.* — Si l'on ensemence avec du Mucor le mélange provenant de la saccharification de l'empois d'amidon par l'extrait de malt, le maltose et la dextrine disparaissent ensemble, tandis qu'avec la levure de bière, le maltose seul fermente. Dans une expérience, les proportions de maltose et de dextrine ont varié comme il suit :

	Maltose.	Dextrine.
Le 23 septembre	5,35 %	3,94 %
Le 30 —	1,95	1,97
Le 4 octobre	1,89	1,17
Le 11 —	2,78	0,10

On a obtenu 4,5 pour cent d'alcool.

On remarquera que la dextrine a diminué jusqu'au dernier jour, et que le maltose, après avoir diminué comme la dextrine, a augmenté vers la fin de l'expérience ; ce dernier fait s'explique, comme on le verra plus loin, par l'action saccharifiante de la levure de mucor.

3° *Moût de bière et bière.* — O'Sullivan a démontré que la dextrine contenue dans le moût de bière résiste à l'action des levures de brasserie, et qu'elle se retrouve tout entière dans la bière achevée. Aussi, quand on fait agir de la levure pure, jeune et très active, inversive ou non inversive, sur de la bière ancienne, privée de son alcool par le vide ou par l'ébullition, n'obtient-on que des traces de fermentation et n'arrive-t-on pas à détruire la dextrine. Il reste même toujours une certaine proportion de sucre réducteur. Au contraire, si l'on fait agir sur la même bière du *Mucor alternans*, la fermentation recommence

avec énergie, et tous les hydrates de carbone, sucres ou matières saccharifiables, réducteurs ou non, se transforment en alcool.

Voici, par exemple, trois bières différentes, prises dans le commerce ; l'alcool ayant été enlevé à l'aide du vide et le liquide stérilisé par la chaleur, on ensemence avec du Mucor et on met à l'étuve. L'analyse, faite plusieurs fois pendant la fermentation, a donné :

a. — Bière Grüber, de Strasbourg.

	Rotation en divisions saccharimétriques	Maltose.	Dextrine.
Le 24 juillet.	70	1,70 %	2,77 %
Le 10 août	3	traces	0,50
Le 14 —	0,5	id.	0,04
Le 1er septembre. .	0	id.	traces

Alcool formé . . . . 3,8 %
Poids de la levure de Mucor à l'état sec 1 gr. 04

b. — Bière Fischer, de Bordeaux.

	Rotation en divisions saccharimétriques.	Maltose.	Dextrine.
Le 24 juillet.	114,5	2,34 %	3,79 %
Le 10 août	29,5	1,84	0,96
Le 24 —	9	0,84	0,14
Le 1er septembre. .	2,5	0,15	0,09

Alcool formé . . . . 4,6 %
Poids de la levure de Mucor à l'état sec. 1 gr. 27

c. — Bière brune de Bavière.

	Rotation en divisions saccharimétriques.	Maltose.	Dextrine.
Le 24 juillet.	69,5	1,44 %	2,97 %
Le 10 août.	4	»	»
Le 24 —	1	8,05	0,16
Le 1er septembre . .	0	traces	traces

Alcool formé. . . . . 3,7 %
Poids de la levure de Mucor à l'état sec. 1 gr 12

L'expérience réussit également bien avec des bières très vieilles ; nous avons choisi, comme exemple, deux échantillons de bières fabriquées au laboratoire de M. Pasteur en janvier 1873 et conservées depuis lors en bouteilles. Bien qu'âgées de quinze ans, elles sont encore très saines, limpides et agréables au goût [1].

1. Grâce au voile de cellules aérobies qui s'était formé à la surface du liquide, on a pu rajeunir la levure ayant servi à la préparation de ces bières,

Après avoir chassé l'alcool par ébullition et reconstitué le volume primitif avec de l'eau distillée, on les a ensemencées avec de la levure jeune de *Mucor alternans ;* en moins de quinze jours, leur fermentation était achevée. L'analyse a donné :

		Rotation en divisions saccharimétriques.	Maltose.	Dextrine.	Alcool formé.
Bière n° 1.	Avant fermentation . . .	59,4	1,16 %	1,65 %	»
	Après id. . . .	0	néant	néant	4 %
Bière n° 2.	Avant fermentation . . .	52,2	0,94 %	1,80 %	»
	Après id. . . .	0	néant	néant	3 %

L'absence complète de rotation et de réduction, avant comme après traitement du liquide final par l'acide sulfurique, prouve que non seulement le maltose et la dextrine avaient disparu, mais qu'il en a été de même des hydrates de carbone non fermentescibles, dont la présence est admise dans la bière.

Les liquides obtenus après la fermentation complète de la bière sont plats au goût, manquent de bouche, et ne conservent que le parfum dû aux matières provenant du houblon.

Les résultats qui précèdent font prévoir que, avec le moût lui-même, la bière faite par le Mucor sera plus alcoolique que la bière faite parallèlement avec une levure ordinaire. C'est ainsi que, toutes choses égales d'ailleurs, nous avons obtenu, du 9 août au 14 septembre :

	Alcool p. 100.
Avec de la levure pure de brasserie . . .	5,2
Avec le Mucor alternans	6,5

Le 15, on a chassé l'alcool formé à l'aide du vide, pour ne pas tuer les levures, et on a remis les liquides à l'étuve. La fermentation a repris d'elle-même, mais seulement avec le Mucor ; elle s'est poursuivie jusqu'au 1er octobre suivant, jour où l'on a fait un nouveau dosage d'alcool, qui a donné :

	Alcool p. 100.
Avec la levure de brasserie	0,5
Avec le Mucor alternans.	3.4

Le même moût de bière a donc donné, au total, dans ces deux périodes de fermentation :

	Alcool p. 100.
Avec la levure de brasserie	5,7
Avec le Mucor alternans	9,9

Soit une augmentation totale de 42 % en faveur du Mucor.

Le *Mucor alternans* constitue donc un ferment susceptible de rendre des services dans la production des boissons fermentées ou de l'alcool. Si son application pouvait être généralisée, il dispenserait des acides, et permettrait l'emploi exclusif du malt pour la saccharification des matières féculentes.

IV

Fermentation de l'amidon. — L'action du *Mucor alternans* ne s'exerce pas seulement sur la dextrine; elle s'étend aussi à l'amidon cuit qui est saccharifié partiellement et fermente, si le milieu est favorable au développement de la moisissure.

Ainsi, de l'eau de levure contenant de l'amidon ou de la pulpe de pommes de terre diluée dans l'eau pure ayant été stérilisée, puis ensemencée avec du Mucor, des bulles de gaz se sont dégagées; la plante s'est multipliée; de la levure sphérique s'est formée, et au bout de trois semaines, l'alcool engendré était :

	Alcool p. 100.
Avec l'eau de levure amidonnée	1,5
Avec la pulpe de pommes de terre. . . .	2,2

Le produit de cette fermentation a une odeur agréable, et renferme des produits éthérés plus volatils que l'alcool ordinaire.

V

Le *Mucor alternans* n'est pas le seul qui ait la propriété de faire fermenter la dextrine. Nous avons cultivé une variété de *Mucor racemosus* presque aussi actif que celui-là.

Des spores de cette dernière moisissure, ensemencées le 28 octobre dans une dissolution nutritive de dextrine commerciale, se sont développées d'abord en tubes mycéliens, puis en cellules-ferments ; le liquide s'est appauvri en hydrates de carbone et enrichi au contraire en alcool.

	Maltose.	Dextrine.	Alcool formé.
Le 28 octobre. . . .	1,06 %	8,00 %	»
Le 6 novembre . . .	0,66	6,43	0,8 %
Le 17 — . . .	0,39	5,18	2,1

Dans le même temps, avec la même solution de dextrine, le *Mucor alternans* a donné 3 0/0 d'alcool.

Avec de la bière privée d'alcool, le résultat a été le même :

	Rotation en divisions saccharimétriques.	Maltose.	Dextrine.	Alcool formé.
	—	—	—	—
Le 13 mai.	102	1,92 %	3,29 %	»
Le 27 —	52	2,67	1,26	1,3 %
Le 14 juin.	22	2,67	0,36	2,0

Dans les mêmes conditions, le *Mucor alternans* a fait 2,6 0/0 d'alcool.

Il est probable que tous les Mucor capables de donner des cellules-ferments se comportent comme les précédents vis-à-vis de la dextrine et de l'empois d'amidon. Tel doit être le cas du *Mucor circinelloïdes* qui, d'après M. Bainier, se transforme en boules dans les solutions de dextrine [1], et qui, cultivé dans du moût de bière, parallèlement à de la levure ordinaire, a paru épuiser plus ce moût en dextrine que la levure [2].

VI

Comment le *Mucor alternans* agit-il dans la fermentation de la dextrine et de l'amidon? Transforme-t-il directement ces substances en alcool et acide carbonique, ou bien les change-t-il d'abord en sucre fermentescible? Les faits concordent avec cette dernière hypothèse, comme le montre nettement l'expérience suivante :

De l'eau de levure, contenant 10 0/0 de dextrine commerciale, a été ensemencée le 17 août avec de la levure de Mucor ; la fermentation a été assez active durant les quinze premiers jours ; puis, elle s'est beaucoup ralentie. Le dosage du sucre réducteur et de la dextrine, en supposant, ce qui sera démontré plus loin, que le premier corps est du maltose, a donné successivement:

	Sucre réducteur, exprimé en maltose.	Dextrine.	Poids total du maltose et de la dextrine.
	—	—	—
Le 17 août. . . .	0,78 %	8,15 %	8,93 %
Le 21 —	0,90	6,42	7,32
Le 6 septembre .	0,48	5,32	5,80
Le 14 — .	2,50	2,66	5,16
Le 1er octobre . .	3,57	1,47	5,04

1. Bainier, *Nouvelles observations sur les zygospores des mucorinées* (Annales des sciences naturelles. Botanique, 6e série, tome XIX, pages 201 et 206; 1884).

2. U. Gayon. *Annales de Chimie et de Physique*, 5e série, tome XIV, note de page 279; 1878.

Pendant la première partie de cette expérience, où la fermentation était le plus active, le sucre réducteur et la dextrine ont diminué ensemble, mais la dextrine bien plus que le maltose; au total, plus de 3 °/₀ de matières ont fait de l'alcool.

Au contraire, pendant la seconde partie de l'expérience, où la fermentation a été à peu près nulle, le poids total des matières a peu varié, et cependant une grande partie de la dextrine s'est transformée en maltose.

La levure de Mucor jouit donc de la propriété de saccharifier la dextrine; mais, comme elle possède aussi la propriété de faire fermenter le maltose, si ce dernier sucre disparaît plus vite qu'il ne se forme, la dextrine semblera fermenter directement; c'est le phénomène qui s'est produit au début de notre expérience. A la fin, le pouvoir ferment du Mucor s'est affaibli par la présence de l'alcool, et son pouvoir saccharifiant l'a emporté.

Les chiffres suivants montrent bien comment ont varié ces deux pouvoirs durant l'expérience.

	Maltose trouvé	Maltose formé (pouvoir saccharifiant).	Maltose fermenté (pouvoir ferment).
Le 17 août. . . .	0,78 °/₀	»	»
Le 21 —	0,90	1,83 °/₀	1,71 °/₀
Le 6 septembre.	0,48	1,17	1,59
Le 14 — .	2,50	2,82	0,80
Le 1er octobre. .	3.57	1,26	0,19

C'est par des variations analogues du pouvoir saccharifiant et du pouvoir ferment du Mucor que s'explique le résultat de la page 537, où le poids de maltose a d'abord diminué, puis augmenté, tandis que le poids de dextrine a régulièrement diminué. On déduit en effet des nombres trouvés dans l'expérience dont il s'agit :

	Maltose formé.	Maltose fermenté.
Le 30 septembre. .	2,08 °/₀	5,48 °/₀
Le 4 octobre. . . .	0,85	0,91
Le 11 — . . .	1,13	0,24

D'après cela, s'il arrive, dans des conditions favorables, que le pouvoir ferment soit toujours supérieur au pouvoir saccharifiant, le liquide pourra ne jamais renfermer de sucre réducteur libre. Nous avons trouvé un exemple de ce cas particulier à la page 536, où la dextrine est restée sans action réductrice sur la liqueur de Fehling.

Au lieu de laisser le pouvoir ferment du Mucor s'affaiblir de lui-même par la fermentation, on peut l'arrêter par une élévation de la température. Dans ces nouvelles conditions, si l'on se maintient entre 40 et 70 degrés, la dextrine se transforme encore en maltose; à une température plus élevée, aucune réaction ne se produit.

Une première série d'expériences a été faite en laissant développer d'abord le Mucor, à la température ordinaire, dans des solutions nutritives de dextrine, puis en portant la température à 55 degrés pendant 48 heures. Le résultat a été :

	I		II	
	Maltose.	Dextrine.	Maltose.	Dextrine.
Avant	0,48 %	6,16 %	0,90 %	6,42 %
Après	3,70	2,77	2,00	4,76

Dans une autre expérience, on a préparé d'avance une certaine quantité de levure de Mucor, qu'on a mise ensuite en contact avec une solution aqueuse de dextrine bien purifiée par l'alcool, et privée de tout sucre réducteur par une fermentation prolongée. La température était encore de 55 degrés; on a eu :

	Maltose.	Dextrine
Avant.	néant	1,43 %
Après 24 heures	0,09 %	1,35
— 48 —	0,23	1,21

En se plaçant dans ces dernières conditions, on peut mettre aussi en évidence la saccharification de l'empois d'amidon et expliquer par suite comment ce corps a fermenté avec le *Mucor alternans*. L'expérience, faite à 55 degrés, a donné :

	Maltose.	Dextrine.
Avant.	néant	néant
Après 24 heures	0,12 %	traces
— 48	9,78	0,09 %

VII

La saccharification de la dextrine et de l'amidon par le *Mucor alternans*, telle qu'elle s'est produite dans nos expériences, ne peut s'expliquer que par l'action d'une diastase, car elle cesse à une température supérieure à 70-75 degrés.

Cette diastase peut d'ailleurs être isolée par les méthodes connues. On la sépare, par exemple, en faisant digérer la levure

de Mucor dans de l'eau distillée, et précipitant par l'alcool. Le coagulum, recueilli sur un filtre, séché sur l'acide sulfurique, puis redissous en partie dans une solution aqueuse de dextrine, a donné en quarante-huit heures à la température de 55 degrés :

	Maltose.	Dextrine.
Avant.	0,13 °/₀	3,91 °/₀
Après 48 heures	0,38	3,68

Pour contrôler les résultats de l'expérience, une partie du précipité avait été dissoute dans l'eau pure et placée dans les mêmes conditions : le liquide n'a pas réduit la liqueur de Fehling. Une autre partie du précipité, dissoute dans la même solution de dextrine que la première, mais maintenue à 100 degrés, n'a pas fait varier la proportion initiale de sucre réducteur.

Agissant sur l'empois d'amidon, toujours à 55 degrés, la diastase du Mucor a manifesté son action comme il suit :

	Maltose.	Dextrine.
Avant	néant	1,10 °/₀
Après 48 heures	0,10 °/₀	1,01

La levure de Mucor sécrète donc une diastase qui, comme l'amylase du malt ou de l'*Eurotium oryzæ*, saccharifie l'amidon et la dextrine; mais elle n'en fournit que de petites quantités, car, on a pu le remarquer, son action est toujours très limitée.

A l'état de mycélium, le Mucor est dépourvu du pouvoir saccharifiant, comme du pouvoir inversif; sous cette forme, il ne sécrète ni amylase ni invertine.

VIII

Nous avons admis jusqu'ici que le sucre réducteur produit par le Mucor aux dépens de la dextrine ou de l'amidon était du maltose et non du glucose. Pour le démontrer, on rencontre des difficultés spéciales dues surtout à la petite quantité de diastase sécrétée par la moisissure et à la faible proportion de sucre qu'elle est, par suite, capable d'engendrer.

Si l'on essaie, par exemple, de résoudre le problème en cherchant quel est le pouvoir rotatoire du mélange, dans l'hypothèse où la dextrine donnerait du glucose et dans celle où elle donnerait du maltose, on trouve que ces deux hypothèses conduisent à des nombres très voisins, dont les différences ne dépassent pas

sensiblement les erreurs d'observation pour les proportions de dextrine tranformée dans nos expériences.

La méthode ne convient donc pas dans le cas actuel. Elle comporte d'ailleurs d'autres causes d'incertitude : doutes sur la valeur réelle des pouvoirs rotatoires de la dextrine, du maltose, et même du glucose; action propre de la dextrine sur la liqueur de Fehling, si l'ébullition se prolonge, etc.

Mais on peut heureusement tourner la difficulté, en faisant agir la levure de Mucor sur le maltose lui-même et cherchant si ce corps se transforme en glucose. S'il ne se forme pas de glucose dans ces conditions, il est évident que le sucre réducteur produit par l'hydratation de la dextrine ou de l'amidon est du maltose. Or, c'est là ce qui arrive.

Voici, par exemple, deux expériences dans lesquelles une solution de maltose pur, dont le pouvoir rotatoire à l'état anhydre était exactement de 150°, a été laissée en contact avec de la levure de *Mucor alternans* pendant vingt-quatre heures. La rotation a été mesurée en degrés saccharimétriques, le sucre réducteur a été exprimé en maltose, et, de la rotation observée on a déduit, par le calcul, le poids correspondant de maltose. On a formé ainsi le tableau suivant :

		Rotation observée.	Maltose dosé par réduction.	Maltose déduit de la rotation.	Différence.
1re expérience.	Avant . .	30	2,11 %	2,18 %	0,07 %
	Après . .	18,2	1,02	1,32	0,30 [1]
2e expérience.	Avant . .	27,6	2,00	2,00	0,00
	Après . .	24,2	1,56	1,76	0,20

Les différences entre le calcul et l'observation sont négligeables, ce qui indique que le maltose employé était pur et qu'il ne s'est pas transformé en glucose, malgré la fermentation. Si, au contraire, il s'était fait du glucose, on aurait eu de grandes différences, comme ci-après :

	Rotation finale. observée.	Glucose dosé pas réduction.	Glucose déduit de la rotation.	Différence.
1re expérience . .	18,2	0,68 %	3,75 %	3,07 %
2e — . .	24,2	1,04	4,99	3,95

1 Le pouvoir rotatoire du maltose en solution aqueuse ne reste pas constant; il augmente légèrement pendant les premières heures; exemple :

Rotation initiale.	23,3	maltose correspondant	1,69 %
— après une heure.	25,0	—	1,82
— après six heures,	26,6	—	1,93

Il y a donc une augmentation apparente du maltose de 0,24 % qui explique la différence observée plus haut.

Le sucre réducteur engendré par la diastase du *Mucor alternans* est donc du maltose.

En résumé, certains Mucors, spécialement le *Mucor alternans*, font fermenter la dextrine et l'amidon, comme la levure ordinaire fait fermenter le sucre de canne, c'est-à-dire après les avoir transformés, par hydratation, en sucre directement fermentescible.

EXPLICATION DE LA PLANCHE

Fig. 1. — Filament fructifère du *Mucor alternans* recourbé en crosse et terminé par un sporange sphérique. $G = \frac{200}{1}$.

Fig. 2. — Filament fructifère avec deux sporanges alternes. $G = \frac{200}{1}$.

Fig. 3. — Filament fructifère avec trois sporanges alternes. $G = \frac{200}{1}$.

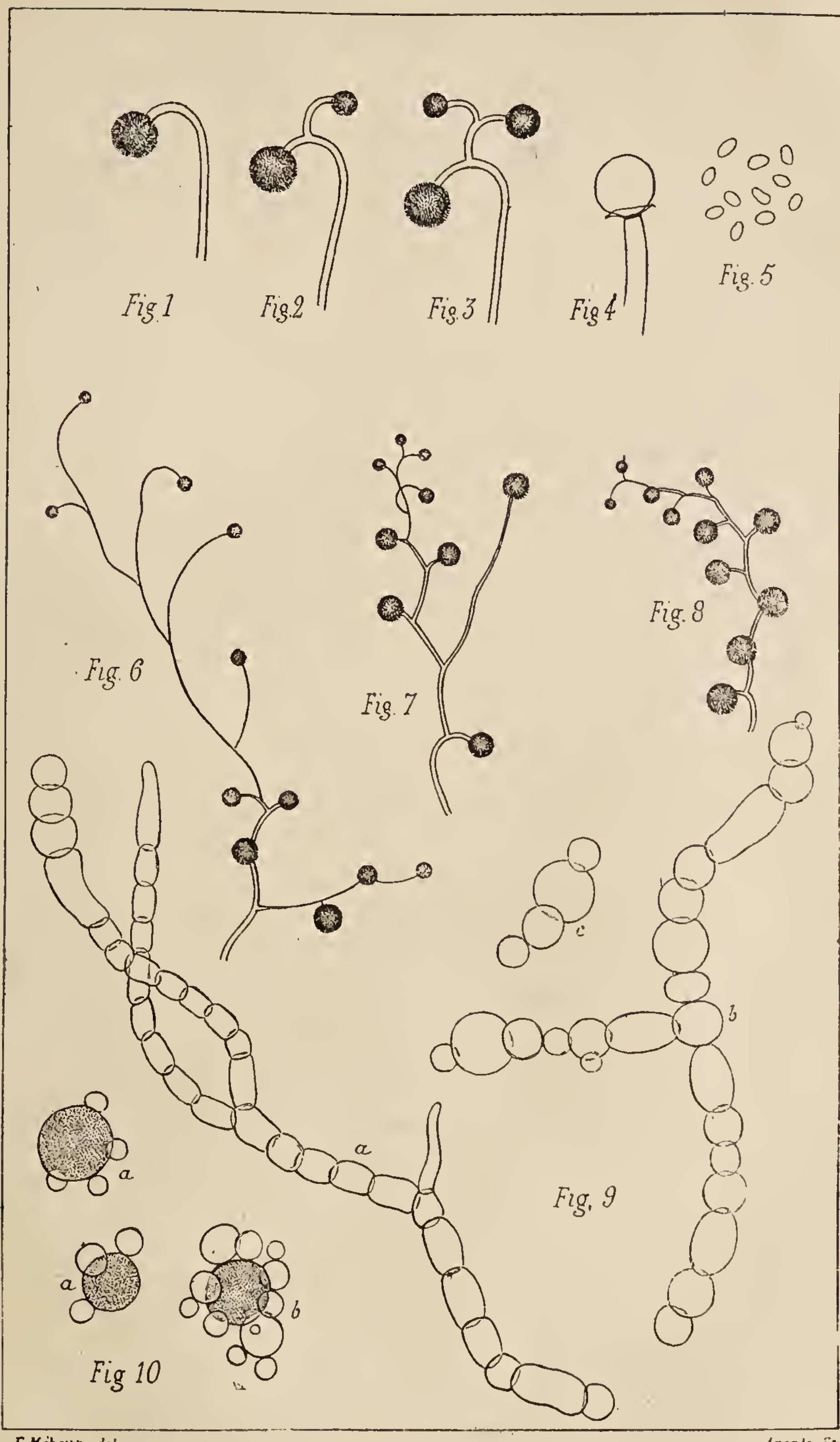
Fig. 4. — Columelle sphérique lisse, portant à sa base un reste de la membrane extérieure du sporange. $G = \frac{500}{1}$.

Fig. 5. — Spores elliptiques du *Mucor alternans*. $G. = \frac{500}{1}$.

Fig. 6, 7 et 8. — Aspects divers des organes de reproduction du Mucor. $G. = \frac{100}{1}$.

Fig. 9. — États successifs du mycélium dans une solution de dextrine : *a*, filament né d'une cellule ferment, divisé en articles cylindriques ; *b*, filament dont les articles sont gonflés et arrondis ; *c*, articles détachés du filament précédent. $G = \frac{500}{1}$.

Fig. 10. — Cellules-ferment en voie de multiplication dans un liquide en fermentation : *aa*, cellules peu bourgeonnées ; *b*, cellule-mère entourée de cellules nombreuses, de première et de deuxième génération. $G = \frac{500}{1}$.



T. Méheux del. Arents Sc.

REVUES ET ANALYSES

S. Winogradsky. Sur les bactéries des eaux sulfureuses. *Botanische Zeitung*, 1887.

On n'était pas encore bien renseigné sur le rôle que jouent dans les eaux sulfureuses les touffes de productions organisées que l'on rencontre presque toujours au voisinage du point d'émergence des sources, et qui, si on le enlève sous prétexte de propreté, s'y reproduisent obstinément. Longtemps on a même méconnu leur nature vivante; on les prenait pour un précipité organique et on les dosait sous le nom de *barégine* ou de *glairine*. Un simple examen microscopique montre pourtant que ce sont des filaments, analogues à certaines algues, et dont on a pu faire plusieurs espèces appartenant presque toutes au genre *Beggiatoa*.

Tout être vivant a un rôle physiologique; quel est celui des Beggiatoa? Cramer[1] y a découvert le premier des granules de soufre noyés dans le protoplasma. Cohn[2] a confirmé cette découverte, a retrouvé ces mêmes granules de soufre dans d'autres espèces habitant aussi les eaux sulfureuses, et les a attribués à l'oxydation de l'hydrogène sulfuré présent dans ces eaux.

Il a fait plus, il a attribué la production de ce même hydrogène sulfuré à l'action réductrice des mêmes sulfuraires sur les sulfates contenus dans les eaux minérales, et cette conclusion avait été appuyée d'une observation de Lothar Meyer[3] sur l'augmentation de la quantité d'hydrogène sulfuré dans une eau thermale renfermant des Beggiatoa et conservée au laboratoire. Plus tard, Plauchud[4] avait montré plus nettement que la réduction du sulfate de chaux était le résultat d'une fermentation anaérobie produite par des êtres vivants. Enfin, Etard et Ollivier[5] avaient cultivé les Beggiatoa et d'autres espèces de sulfuraires, les avaient vues se garnir de soufre quand on les faisait vivre dans de l'eau renfermant du sulfate de chaux, le perdre quand on les ramenait dans l'eau pure, et, sans décider définitivement la question, leur travail avait permis de croire que les Beggiatoa et les espèces similaires étaient les agents producteurs à la fois de l'hydrogène sulfuré

1. Ch. Muller. *Chem. phys. Beschreib. d. Thermen v. Baden*, 1870.
2. Cohn. *Beitrœge zur Biologie des Pflanzen*, t. I, 1875.
3. Lothar Meyer. *Joural f. prakt. Chemie*, 1864.
4. Comptes rendus 1878.
5. Comptes rendus 1882.

par réduction des sulfates, et des granules de soufre par oxydation de l'hydrogène sulfuré.

Mais il y avait là quelque chose de contradictoire. Comment un même être peut-il se comporter à la fois comme agent de réduction et comme agent d'oxydation? Sans doute une même cellule vivante peut, tout en restant ferment anaérobie, donner des produits de combustion complète, et former des corps très oxydés. La levure de bière par exemple, qui fait fermenter le sucre et mène alors une vie anaérobie, donne de l'acide carbonique. Mais l'oxygène qui entre dans cet acide carbonique provient du sucre lui-même, qui subit une combustion intérieure, par réaction mutuelle de deux de ses éléments. Il n'en peut être de même dans l'oxydation de l'hydrogène sulfuré des eaux thermales. Ce gaz ne renferme pas d'oxygène, et ne peut être brûlé qu'au moyen de l'air, dans un procès vital nettement aérobie.

Pour échapper à cette difficulté, on avait fait diverses hypothèses auxquelles M. Winogradsky vient de couper court en montrant que leur point de départ est inexact. La production et la combustion de l'hydrogène sulfuré sont deux phénomènes distincts, produits par des espèces différentes. Ce sont les bactéries anaérobies de la putréfaction qui réduisent le sulfate de chaux en hydrogène sulfuré. Les Beggiatoa, êtres aérobies, comme l'avaient vu MM. Etard et Ollivier, ont pour fonctions d'oxyder cet hydrogène sulfuré et d'en faire du soufre et d'autres produits que nous retrouverons tout à l'heure.

Nous avons d'abord à insister sur la démonstration du fait, bien qu'elle soit un peu longue. Elle eût été plus courte et aussi plus nette si M. Winogradsky avait réussi à triompher des difficultés qu'on rencontre à vouloir cultiver ces Beggiatoa à l'état pur. Cela ne l'a pas empêché d'aboutir. Mais le talent même qu'il met à ne pas s'égarer dans les chemins de traverse fait regretter davantage qu'il n'ait pas cherché avec plus de persistance le droit chemin, qui l'eût conduit plus vite au but et lui eût donné la solution de quelques questions importantes qu'il a été obligé de laisser dans l'ombre.

La méthode la plus employée par M. Winogradsky est celle des cultures sur la lame porte-objet, dans une goutte de liquide ensemencée avec un flocon de Beggiatoa, recouverte d'une lamelle avec interposition de quelques fragments de lamelle brisée, de façon à assurer au liquide une certaine épaisseur, et conservée ensuite à la chambre humide, de préférence dans l'obscurité, pour ne pas compliquer les effets à observer de celui de la lumière, que les Beggiatoa évitent en se plaçant dans la portion de la préparation éloignée du jour. On peut, par ce dispositif, changer facilement dans la préparation un liquide par un autre, et on voit nettement ainsi :

1° Que conservées dans une atmosphère renfermant une petite quantité d'hydrogène sulfuré, les Beggiatoa se remplissent de granules de soufre;

2° Qu'ils se vident très rapidement de ces mêmes granules, lorsqu'on les met dans de l'eau de source exposée à l'air;

3° Que dans une eau chargée de gypse, ils se comportent exactement comme dans l'eau pure; qu'ils commencent par y perdre leur soufre, puis

s'y segmentent, ce qui est un signe de souffrance, et finissent par y périr;

4° Que si dans la culture faite dans une eau séléniteuse, il y a quelque part un phénomène de putréfaction, dû aux impuretés vivantes et mortes dont on sépare difficilement les Beggiatoa, les filaments vivants de cette plante peuvent très bien ne pas perdre leur soufre ou en reprendre s'ils l'ont perdu, et s'allonger lentement, comme ils le font lorsqu'ils ont rencontré de bonnes conditions d'existence; mais c'est que la putréfaction survenue sur un point de la culture ou de la préparation fournit de l'hydrogène sulfuré que le Beggiatoa oxyde.

Cette dernière remarque explique l'erreur où sont tombés ceux qui transportant de la semence de Beggiatoa dans une eau séléniteuse, et la voyant se multiplier dans cette eau qui devenait en même temps sulfureuse, avaient attribué à la plante la production d'hydrogène sulfuré. En réalité la semence avait apporté avec elle de la matière organique, faite quelquefois de filaments de Beggiatoa chargés de soufre, mais morts et en voie de décomposition. Elle avait aussi apporté des germes anaérobies, qui, faisant putréfier la matière organique en présence du soufre, avaient donné de l'hydrogène sulfuré. Mais la formation et la réoxydation de ce gaz n'en sont pas moins deux phénomènes indépendants produits par des espèces différentes

Différentes de nature, nous venons de le voir : différentes d'habitat aussi, car le Beggiatoa, être comburant, doit éviter les régions privées d'oxygène où la putréfaction s'accomplit, et s'approcher de l'air. On le verra, en effet, sous le microscope, se transporter, en vertu de ses mouvements propres, au voisinage des bords de la lamelle. De même dans les sources sulfureuses il habitera de préférence les premiers bassins de réception de l'eau, là ou l'aération commence, et disparaîtra souvent quelques mètres plus loin, si l'eau est très peu sulfureuse et perd rapidement son hydrogène sulfuré. En somme, avec tout ce que nous savons de lui jusqu'ici, le Beggiatoa semble avoir besoin d'hydrogène sulfuré pour vivre, et il est curieux de voir une plante rechercher avec avidité une substance qui est un poison mortel pour tant d'autres. Il est vrai que dans une solution un peu concentrée d'hydrogène sulfuré, le Beggiatoa meurt, mais la levure meurt aussi dans une solution concentrée de sucre, et s'en nourrit fort bien quand il est en solution étendue.

Pourtant, ce n'est pas sans hésiter qu'on fait cette comparaison, qui revient à attribuer à l'hydrogène sulfuré un rôle physiologique. Est-il bien sûr qu'on en ait le droit? L'hydrogène sulfuré s'oxyde à l'air et y donne un dépôt de soufre. Ce soufre est à l'état de granules amorphes, solubles à peu près intégralement dans le sulfure de carbone. Tel est aussi l'état du soufre déposé dans les filaments de Beggiatoa. Ce dépôt ne serait-il pas le résultat d'une action chimique ordinaire, dans lequel la vie de l'être n'aurait rien à voir? Il y a plus, on sait depuis longtemps que, précisément dans les eaux thermales, il peut y avoir, à la suite d'une oxydation prolongée, transformation de l'hydrogène sulfuré en acide sulfurique. Or, M. Winogradsky montre que lorsque des filaments de Beggiatoa sont cultivés dans des

conditions où ils perdent leurs granules de soufre, c'est précisément qu'ils les transforment en acide sulfurique, qui s'élimine en combinaison avec une des bases présentes, car jamais le liquide de culture ne devient acide. Mais il fait voir aussi que jamais l'oxydation de l'hydrogène sulfuré ni la transformation des granules de soufre ne se fait aussi vite en l'absence qu'en la présence des Beggiatoa; que les filaments de cette plante, morts ou tués par l'action de la chaleur, ne perdent pas leur soufre là où les filaments vivants s'en débarrassent en quelques heures, et qu'il faut bien, par conséquent, voir un phénomène physiologique dans le dépôt et dans la disparition de ces granules de soufre.

Beaucoup d'autres espèces vivantes sont d'ailleurs, comme le Beggiatoa, capables de vivre dans des solutions contenant de l'hydrogène sulfuré, de se garnir de dépôts de soufre, et de transformer ce corps en acide sulfurique. Telles sont le *monas Okenii, le clathrocystis roseo-persicina, l'ophidonomas sanguinea*, et d'autres espèces, dans lesquelles Cohn avait relevé la présence de granules de soufre, et que M. Winogradsky arrive à ranger auprès des Beggiatoa, au point de vue de leur action physiologique sur l'hydrogène sulfuré. D'autres espèces, au contraire, périssent très facilement dans les solutions de ce gaz, et celles qui peuvent y vivre y vivent sans l'oxyder et sans en séparer du soufre. Il faut donc faire une place à part aux Beggiatoa et à leurs similaires, aux « sulfobactéries ».

Toutefois, cette extension de la fonction ne nous renseigne pas sur la fonction elle-même. Que vient faire ce soufre dans le protoplasma de la cellule vivante? Il y est quelquefois en quantités telles qu'il forme certainement plus des quatre cinquièmes du poids du contenu de la cellule, et pourtant quelques heures suffiront à le faire disparaître à l'état de sulfate. On ne peut y voir ni une matière de réserve, ni un produit d'assimilation, ni une excrétion, au sens que nous donnons d'ordinaire à ces mots.

La vie du protoplasma semble se faire en dehors de lui, et il ne prend aucune part directe aux mutations incessantes dont toute cellule vivante est le siège. Et ici, je ne saurais accepter l'opinion de M. Winogradsky, qui est évidemment très disposé à reléguer à l'arrière-plan ces phénomènes de la vie cellulaire, et à considérer comme nulle ou au moins tout à fait négligeable leur traduction extérieure la plus nette, à savoir la consommation d'oxygène et la production d'acide carbonique. Rien n'autorise à séparer aussi profondément les Beggiatoa des autres cellules vivantes. Sans doute, si on en juge par les conditions de leur vie ordinaire, par la facilité avec laquelle ces algues se développent et vivent dans des eaux très pauvres en matières organiques, on peut être conduit à penser que leurs mutations intérieures sont lentes. Mais rien ne prouve qu'elles soient là dans leur milieu d'élection, qu'elles ne prospéreraient pas mieux ailleurs, et n'y prendraient pas une vie plus active et un développement plus puissant. Dans ses nombreux essais, M. Winogradsky n'a pas réussi à leur trouver ce milieu plus favorable que ne le sont les eaux sulfureuses, mais cela ne prouve pas qu'il n'existe pas, et que, par exemple, ces Beggiatoa ne puissent être amenés un jour à vivre activement dans un milieu privé

d'hydrogène sulfuré. Une culture pure dans ces conditions eût été très féconde en renseignements sur la respiration et la physiologie des Beggiatoa et sur le caractère nécessaire ou éventuel des relations de la plante avec l'hydrogène sulfuré. Mais il serait injuste de reprocher à M. Winogradsky de n'avoir pas résolu toutes les questions soulevées par son mémoire; il faut, au contraire, lui savoir gré d'avoir poussé aussi loin la solution de celles qu'il a abordées.

Il ne laisse pas, en effet, sans réponse celle des relations de la plante avec l'hydrogène sulfuré, et sa solution est même des plus curieuses et paraît des plus justes. Dans les conditions où il a opéré, on voit toujours la plante soumise à l'inanition consommer son soufre, puis, lorsqu'elle n'en a plus, se diviser en articles qui finissent par mourir. D'un autre côté ce soufre donne en brûlant de l'acide sulfurique, et cette combustion ne peut se faire sans dégagement de chaleur. Rien n'empêche donc de voir dans la production d'acide sulfurique l'équivalent calorifique de la production d'acide carbonique dans la vie des plantes qui consomment les substances hydrocarbonées. On peut même remonter plus haut dans cette conception, et dire que l'hydrogène sulfuré pouvant fournir de la chaleur par la transformation de son hydrogène, et aussi, ensuite, par l'oxydation de son soufre, devient par là en quelque sorte une substance fermentescible, capable de fournir à une vie cellulaire la chaleur et la force dont elle a besoin. La seule différence des Beggiatoa avec les autres espèces de microbes, c'est que ceux-ci empruntent cette force à des substances azotées ou hydrocarbonées, analogues ou identiques à celles qu'on trouve dans le protoplasma des cellules, tandis que les Beggiatoa peuvent emprunter cette même énergie dont ils ont besoin à une action latérale, et à des corps étrangers à la constitution des tissus animaux et végétaux. Encore ne faut-il traiter qu'avec prudence l'acide sulfhydrique et le soufre de corps étrangers, car il y a du soufre dans tous les êtres vivants, et c'est par une pure fiction et parce qu'on ne sait à quel corps en faire cadeau qu'on le fait entrer dans la constitution de la matière albuminoïde. Rien n'empêche d'admettre, surtout en présence des résultats de M. Winogradsky, qu'il peut aussi provenir de l'oxydation d'un sulfure, et avoir la même origine profonde que les masses visibles de soufre dont se peuplent les Beggiatoa.

Voilà pour le point de vue théorique; au point de vue pratique, tous ces faits n'ont pas un moindre intérêt. Dans un travail publié en 1886[1], Hoppe-Seyler avait retrouvé, dans la fermentation de la cellulose, cette production d'acide carbonique et de gaz des marais observée avant lui par Popoff[2]. Il avait vu en outre que l'acide carbonique et le gaz des marais, qui sont à peu près à volumes égaux en l'absence de sels de fer ou de manganèse, de gypse ou d'autres corps capables de céder de l'oxygène, peuvent être dans le rapport de 10 volumes d'acide carbonique pour un de gaz des marais, en présence de ces corps oxydants. C'est que le gaz des marais à l'état nais-

1. *Zeitschrift f. physiol. Chemie*, t. X, 1886.
2. *Pfluger's Archiv*, t. X.

sant a été transformé en eau et en acide carbonique. Par exemple, en présence du sulfate de chaux, on a l'équation :

$$CH^4 + CaO, SO^3 = CaO, CO^2 + H^2S + H^2O$$

Il se forme donc de l'hydrogène sulfuré pendant que le plâtre devient de la craie. Cet hydrogène sulfuré se dégage ou est emporté par l'eau, et s'il arrive au contact d'une sulfuraire, ou plutôt d'une sulfobactérie, il est oxydé, ramené à l'état d'eau et d'acide sulfurique, lequel, comme nous l'avons vu, se combine avec les carbonates présents dans l'eau. De sorte que là, le carbonate de chaux redevient du sulfate de chaux.

L'équation de la réaction est :

$$H^2S + CaO, CO^2 + 4O = CaO, SO^3 + H^2O + CO^2$$

C'est, comme on le voit, une rotation complète de la matière, dont nous connaissons maintenant les agents.

Tels sont, en résumé, les principaux résultats contenus dans le travail de M. Winogradsky, qui touche à un grand nombre de questions, et éclaire toutes celles qu'il touche. Il a un autre mérite : il est court, il échappe à un défaut trop commun dans les mémoires scientifiques, la prolixité. On écrit en général comme si le public *devait* lire, au lieu d'écrire comme s'il *devait* ne pas lire, et avait besoin d'y être sollicité. Or il y a deux manières de le solliciter, la netteté et la rapidité de l'exposition ou la grandeur des résultats. Tout le monde ne peut pas arriver à être grand, mais chacun peut arriver à être court. Il suffit d'y mettre le temps.

Dx.

Dr E. Laplace. Solution acide de sublimé comme moyen de désinfection, et son emploi dans les matériaux de pansement. *Deustche medicin. Wochenschrift*, 6 octobre 1887.

M. Laplace s'est posé les deux questions suivantes : 1° Les linges de pansement imprégnés de sublimé, en usage aujourd'hui, sont-ils privés de germes, c'est-à-dire aseptiques? 2° Sont-ils mortels pour les germes qui viendraient à leur contact, c'est-à-dire antiseptiques?

Trois cents expériences faites avec les matériaux les plus divers ont montré qu'on pouvait répondre à peu près sûrement : oui ! à la première question, et non ! à la seconde. En faisant absorber à ces linges du sérum de veau mélangé de cultures de microbes divers (*staphylococcus pyogenes albus, aureus et citreus*, bacille du pus vert), on trouve encore ces germes vivants après 24 heures de séjour dans une étuve chauffée à 36°.

Il n'y a pas à s'étonner de ce fait. Le sublimé forme avec les matières albuminoïdes un précipité qui rend pratiquement le sel de mercure insoluble ou au moins colloïdal, et l'empêche par là de se diffuser dans la masse du sérum et d'aller y tuer les germes. On sait cela depuis long-

temps, mais ce qu'on ignorait avant le Dr Laplace, c'est l'influence qu'exerce une minime trace d'acide sur tout le phénomène. Une solution renfermant 1 millième de bichlorure de mercure, et 5 millièmes d'acide chlorhydrique ne donne pas de précipité avec du sérum de veau, et forme avec lui des mélanges qui peuvent contenir un tiers de leur volume de sérum, et n'en restent pas moins stériles quand on y sème des bactéries du pus ou de la bactéridie charbonneuse.

Des linges, imbibés d'une solution à 2 millièmes de sublimé et à un centième d'acide chlorhydrique, et desséchés, sont non seulement aseptiques, mais encore antiseptiques, c'est-à-dire qu'ils tuent les germes contenus dans le bouillon dont on les imbibe.

Il ne faut évidemment pas prendre cette conclusion dans son sens absolu. S'il y a disproportion entre la quantité de culture dont on imbibe le linge, et la dose de sublimé acide qu'on y a déposé, l'antisepsie n'est plus possible, et quelques-uns des insuccès que le Dr Laplace a rencontrés dans la pratique chirurgicale de sa découverte sont probablement dus à cette cause; mais c'est déjà beaucoup que de pouvoir augmenter aussi facilement et à aussi peu de frais, par l'addition d'une petite dose d'acide, le pouvoir antiseptique du sublimé corrosif.

L'acide chlorhydrique, dont l'emploi présenterait quelques inconvénients, peut être remplacé par l'acide tartrique. Les doses recommandées sont de 1 millième de sublimé et de 5 millièmes d'acide tartrique pour les liquides de lavage des plaies et blessures. Pour les linges de pansement, bandes, ouate, etc., il faut les laisser séjourner deux heures dans une liqueur à 5 millièmes de sublimé et 2 centièmes d'acide tartrique. On les exprime ensuite et on les sèche.

La présence d'un peu d'acide chlorhydrique exalte aussi les propriétés antiseptiques de l'acide phénique. Avec 2 centièmes de cet acide et 1 centième d'acide chlorhydrique, on tue en 24 heures les spores du *bacillus anthracis*, tandis qu'on les trouve encore vivantes après 30 jours passés dans ces deux acides séparés, employés dans les mêmes proportions. Dx.

Dr Behring. De la valeur antiseptique des solutions d'argent et de leur emploi dans le traitement du charbon. *Deustche medicin. Wochenschrift*, 15 et 22 septembre 1887.

La valeur antiseptique des solutions d'argent a été peu étudiée jusqu'ici. C'est peut-être qu'on a pressenti ou rencontré deux obstacles dans cette voie. Le premier est la présence presque constante, dans les liquides organiques, de sel marin ou au moins de chlorures avec lesquels le sel d'argent forme un précipité d'ordinaire insoluble. Le second est l'instabilité de ce chlorure d'argent, qui tantôt peut se dissoudre en formant un sel double ou un albuminate soluble, tantôt se décompose en argent métallique et en chlore qui sert d'oxydant. M. Behring a été plus confiant ou plus heureux,

et montre que les solutions d'argent, employées dans les conditions où elles n'éprouvent pas de décomposition visible, peuvent être placées, pour leur valeur antiseptique, tout à côté des solutions de bichlorure de mercure.

Il a fait ses expériences sur du sérum de veau, obtenu en recevant le sang dans un vase stérilisé, laissant reposer 48 heures dans la glace et décantant ensuite les couches supérieures. On obtient ainsi un liquide transparent que l'on additionne de faibles quantités d'une solution concentrée de nitrate d'argent. Il se forme un précipité qu'on dissout par l'agitation. On met une goutte du mélange sur un brin de fil recouvert de spores de bactéridie charbonneuse et porté sur une lamelle mince. Le tout est luté sur une lame concave, laissé à l'étuve, et examiné de temps en temps au microscope.

L'auteur trouve ainsi, par exemple, que $\frac{1}{80000}$ d'argent à l'état de nitrate empêche la végétation des spores dans le liquide antiseptisé; mais ces spores ne sont pas mortes, et pour les tuer, c'est-à-dire les rendre incapables de se développer dans du sérum pur, il faut les laisser, ou 48 heures dans un sérum à $\frac{1}{10000}$ d'argent, ou 70 heures dans un sérum à $\frac{1}{12000}$.

En alcalinisant avec de l'ammoniaque, de la potasse, ou de la chaux, le mélange de sérum et de sel d'argent, on trouve que la valeur antiseptique de ces solutions est en moyenne de un tiers inférieure à celle des solutions aqueuses de nitrate d'argent au même titre. Une solution de chlorure d'argent dans l'hyposulfite de soude, mélangée à du sérum qu'elle ne précipite pas, se montre encore moins active : c'est seulement dans une solution à $\frac{1}{8000}$, c'est-à-dire dix fois plus concentrée que tout à l'heure, que les spores ne se développent pas.

Nous choisissons ces chiffres dans les nombreux tableaux d'expériences du mémoire de M. Behring, pour donner une idée des doses actives, et nous n'en citons pas davantage parce que cela serait tout à fait inutile. C'est un travail ingrat que cette étude des antiseptiques. On a le droit de demander à celui qui s'en occupe de serrer de très près les phénomènes et d'évaluer avec autant de précision que possible la différence entre les doses actives et les doses inactives. C'est à l'aide des détails qui se révèlent ainsi que se construit, peu à peu, la science difficile des antiseptiques, qui nous conduira évidemment, tôt ou tard, à la théorie du médicament. Mais la plupart des résultats auxquels conduit ce travail pénible ne valent, lorsqu'ils valent quelque chose, que par leur comparaison mutuelle, et n'ont d'ordinaire aucune valeur absolue. Les doses qui se sont montrées actives entre les mains de tel savant pourront être tout à fait inefficaces entre les mains de tel autre, qui travaillera avec d'autres espèces vivantes, d'autres bouillons, à une autre température, et d'une manière générale dans d'autres conditions.

On a déjà de ces mécomptes avec les moyens de stérilisation d'un emploi relativement sûr et d'un effet régulier, par exemple pour l'action de la chaleur. Combien ne seront-ils pas pas plus fréquents et plus redoutables avec les corps tels que le bichlorure de mercure, qui peut être précipité en quantités variables par les matériaux albuminoïdes ou autres du liquide

organique employé, ou tels que le nitrate d'argent, peut-être encore plus instable.

Il suffit de $\frac{1}{330000}$ de sublimé dans du bouillon ou de la gélatine pour empêcher le développement de la bactéridie charbonneuse. Il en faut $\frac{1}{400}$ pour désinfecter du sang putride, et c'est à cette dernière dose ou a peu près qu'on imbibe les linges de pansement, comme on l'a vu dans l'article ci-dessus. Le nitrate d'argent se montrerait beaucoup moins actif que le sublimé dans le bouillon, surtout si ce bouillon était salé; il l'est au contraire beaucoup plus, d'après les expériences de M. Behring, dans le sang et les liquides organiques analogues.

Arrivé à cette conclusion, M. Behring a naturellement songé à l'emploi du nitrate d'argent en injection chez des animaux inoculés du charbon, et c'est même là le côté le plus curieux de son mémoire. Jusqu'ici on n'a guère été heureux en appliquant aux êtres vivants les notions fournies par l'étude des antiseptiques *in vitro*. Les conditions sont trop différentes d'un animal à un liquide de culture, mais M. Koch n'en a pas moins été imprudent de conclure à l'impossibilité d'antiseptiser un être vivant, et M. Behring en apporte une nouvelle preuve.

En injectant par voie sous-cutanée ou veineuse des solutions de nitrate d'argent à des lapins, des cobayes et des souris, préalablement inoculés du charbon, il a assisté quelquefois, ainsi qu'on devait s'y attendre, à des phénomènes d'empoisonnement pouvant aller jusqu'à la mort. Dans les cas où on avait relevé ces symptômes « ce n'était qu'exceptionnellement qu'on trouvait des bacilles dans le sang ou dans les organes, alors même que les animaux ayant succombé à l'empoisonnement par l'argent, avaient vécu plus longtemps que les animaux de contrôle », n'ayant reçu que l'inoculation bactéridienne. « Pour des doses non mortelles, ces lapins vivaient 2 à 3 jours, 3 cobayes ont vécu de 2 à 3 jours, et la plupart des souris un jour de plus que les animaux de contrôle, mais tous ces animaux ont fini par succomber au charbon. »

« Pour des doses plus faibles, il est difficile de porter un jugement. On a cru pourtant remarquer le plus souvent un désavantage du côté des animaux ayant reçu la solution argentique. »

Ce qui augmente l'intérêt de ces conclusions, et surtout de la première, c'est que deux animaux, un lapin et un cobaye, sont restés vivants après la double inoculation. Y avait-il là un fait de résistance individuelle à la bactéridie? c'est bien peu probable, surtout pour le cobaye. Il faut alors attribuer ce résultat à la solution d'argent, et alors il est intéressant de se poser la question de la dose employée.

Cette question est difficile à résoudre chez l'être vivant, parce que si on sait bien ce qu'on a injecté d'argent sous la peau, on ne sait pas ce qui est absorbé; si on sait ce qu'on en a introduit dans le sang, on n'est pas sûr de ce qu'il y en reste. Le lapin qui a survécu avait reçu en deux jours assez d'argent pour que, dilué dans le sang, la solution fût à $\frac{1}{7500}$. Or, en dehors du corps, la dose nécessaire pour tuer les spores de bactéridies, après un séjour de 2 à 3 jours, est de $\frac{1}{1500}$. Ce sont des chiffres du même ordre, et

dont le premier laisse même place à une absorption, à une précipitation partielle du sel d'argent dans le sang.

M. Behring a aussi employé ces solutions argentiques pour combattre la gonorrhée et d'autres maladies, mais il n'en est qu'à ses débuts sur ce sujet, il se propose d'y revenir. Nous y reviendrons avec lui, car la question est des plus intéressantes. Dx.

G. Bordoni-Uffreduzzi. Étude biologique de la glace dans ses relations avec la santé publique. *Centralbl. f. Bakter. u. Parasit.*, t. II, 1887.

Les premières études bactériologiques sur la glace ont été faites, comme on sait, par M. Fraenkel, à l'aide des procédés qui servent à l'étude de l'eau. En opérant sur divers échantillons de glace naturelle et artificielle, ce savant les a tous trouvés moins riches en germes que l'eau dont ils provenaient. Mais il y avait dans tous des microbes. Seule la glace fabriquée avec de l'eau distillée en était exempte, ou à peu près.

Depuis, M. Prudden[1] a repris ce sujet et a rencontré quelques résultats imprévus. Le premier est que les microbes pathogènes qu'il a étudiés se sont montrés en moyenne plus résistants à la congélation que d'autres espèces non pathogènes. Il n'en est pas ainsi d'ordinaire vis-à-vis des autres influences nocives, auxquelles les microbes pathogènes résistent en moyenne moins bien que les autres. Le second résultat curieux de M. Prudden est qu'une longue congélation diminue peu à peu le nombre des germes vivants. Rien ne faisait soupçonner que le froid fût un agent de destruction aussi actif, depuis qu'on avait vu des cellules de levure et d'autres microbes résister à l'action des mélanges réfrigérants les plus puissants, et on peut encore se demander si, dans les expériences de M. Prudden, le froid est intervenu en tant que froid, ou si à son action ne sont pas venus se superposer des influences étrangères.

Enfin, chose encore plus imprévue, une série de congélations et de liquéfactions successives d'une eau renfermant des germes se montre rapidement mortelle pour les microbes qui y sont contenus. Il faut accepter ce résultat, s'il est fourni par l'expérience, mais il faut aussi se demander de quel mécanisme il dépend, s'il y a mort véritable des germes, ou s'ils sont simplement éliminés par le mécanisme de la formation des cristaux, qui les concentre et les agglomère dans les eaux mères. Ces eaux-mères finissent peut-être par se congeler, mais elles altèrent évidemment l'homogénéité du fragment de glace, au point de vue des germes contenus. Il y a aussi à se demander dans quelle mesure intervient la rapidité de la congélation artificielle, et si les résultats ainsi obtenus dans le laboratoire sont applicables sans ambages à la congélation lente des eaux de lacs ou de fleuves.

Tous ces doutes sont permis, car le travail de M. Bordoni-Uffreduzz

1. V. ces *Annales*, p. 409.

remet en question quelques-unes des conclusions de M. Prudden. Il ne les contredit pourtant pas d'une manière absolue, par suite d'un défaut de méthode sur lequel il est bon d'insister. M. Bordoni-Uffreduzzi essaye de vérifier, si, conformément aux conclusions de M. Prudden, le nombre des germes présents dans un morceau de glace va en diminuant avec le temps. Dans ce but, il remplit un vase stérilisé avec des fragments de glace aussi homogène que possible. Puis, à diverses époques, tous les mois, il en prend un gros morceau, dont il fond les couches superficielles en les maintenant un instant dans la flamme d'un bec de Bunsen, et le laisse fondre ensuite dans un vase de verre stérilisé. L'eau de fusion, convenablement agitée, est étudiée par la méthode ordinaire.

On ne trouve ainsi aucune décroissance bien réelle dans le nombre des germes après six mois de conservation de la glace; mais s'il est certain que ce résultat est en désaccord avec les conclusions de M. Prudden, on peut trouver qu'il ne prouve rien contre elles. En opérant à chaque fois sur un « gros » morceau de glace, rien ne garantit contre l'hétérogénéité des morceaux qui ont servi aux diverses opérations. M. Bordoni-Uffreduzzi en a même, dans son essai du mois d'avril, trouvé un, « par hasard », beaucoup plus riche en germes que les autres. Mais alors ce même hasard peut lui avoir masqué la loi de décroissance, si elle existe. Il est beaucoup plus prudent d'opérer à chaque fois sur des fragments d'un même morceau, ce qui est d'autant plus facile qu'il ne faut à chaque opération qu'une très petite quantité de matière.

D'autres résultats, publiés par M. Bordoni-Uffreduzzi, ont aussi besoin de confirmation. Tels sont par exemple ceux-ci : La glace contient plus de matières organiques que l'eau dont elle provient, et ces matières organiques, si on s'en rapporte aux chiffres de l'analyse, augmentent d'abord pour décroître ensuite. Des résultats aussi curieux méritent qu'on les appuie de preuves péremptoires, et, jusqu'à plus ample informé, on est autorisé à voir, dans les chiffres avancés sur ce sujet par M. Bordoni-Uffreduzzi, des hasards d'analyse qu'on a eu tort d'ériger en loi. Dx.

INSTITUT PASTEUR

RENSEIGNEMENTS STATISTIQUES SUR LES PERSONNES TRAITÉES DU 1er AU 31 OCTOBRE 1887.

Personnes traitées mortes de rage.

Mme Vial, Rose (née Jourdan), 70 ans, habitant Arles. Mordue le 29 août à la main droite; une morsure dans le premier espace interdigital; cinq morsures sur l'éminence thénar; toutes les morsures ont saigné. La femme Vial a été mordue par son chien, reconnu enragé par M. Arnaud, vétérinaire à Arles.

Traitée du 5 au 20 septembre. Prise de rage le 3 octobre, 13 jours après la fin du traitement. Soignée par le Dr Cartier.

Personnes traitées mortes de maladies autres que la rage.

Dr Cauvy, François, 46 ans, de Béziers (Hérault). Mordu le 29 juin à l'index de la main droite par son chien, reconnu enragé par M. Gilles à Béziers. Une morsure ayant saigné.

Traité du 5 au 15 juillet 1887. Mort dans les premiers jours de novembre d'une hémorrhagie ou d'une tumeur cérébrale.

M. le docteur Sabatier donne les renseignements suivants sur la maladie du docteur Cauvy :

M. Cauvy était sujet à la migraine... Depuis quinze jours environ il souffrait par moments d'une douleur vive à la tête qui ne l'empêchait pas de vaquer à ses occupations. Il attribuait cette douleur à une névralgie et la combattait par une faible dose d'antipyrine. Le 2 novembre, dans la soirée, on remarqua un léger enrouement et quelques secousses de toux gutturale. Le 3, après une nuit calme, M. Cauvy se réveille bien portant en apparence, et déjeune selon son habitude, avec une petite quantité de pain dans du café. — A 7 heures 1/4, il accuse une douleur violente à la tête, au même instant il perd connaissance et est pris de convulsions. Je le vois à 7 heures 1/2, l'intelligence est abolie, les pupilles largemen dilatées, insensibles, la respiration stertoreuse, très embarrassée, entrecoupée, les lèvres recouvertes d'une salive mousseuse sanguinolente. Les quatre membres sont agités de convulsions toniques, contracturés, les membres supérieurs dans la flexion, le pouce ramené dans la paume de la main, les membres inférieurs dans l'extension forcée. Le pouls fort, régulier, bat 70 pulsations à la minute. La température explorée sans thermomètre semble normale.

8 heures 1/2. La paralysie flasque des quatre membres succède à la contracture.

9 heures 1/4. Réapparition de la contracture et des convulsions. La respiration et le pouls s'arrêtent brusquement, le malade meurt subitement par syncope et asphyxie.

D'après ces symptômes, décrits par le Dr Sabatier, nous pensons que le Dr Cauvy a succombé à une hémorragie ou à une tumeur cérébrale.

INSTITUT PASTEUR

STATISTIQUE[1] DU TRAITEMENT PRÉVENTIF DE LA RAGE. — OCTOBRE 1887

	A			B			C		
Morsures à la tête et à la figure — simples	»	»	»	»	0	7	»	0	2
Morsures à la tête et à la figure — multiples	»	»		»	7		»	2	
Cautérisations efficaces	»	»	»	»	»	»	»	»	»
— *inefficaces*	»	»	»	3	»	»	2	»	»
Pas de cautérisation	»	»	»	4	»	»	»	»	»
Morsures aux mains — simples	»	9	13	»	16	43	»	4	7
Morsures aux mains — multiples	»	4		»	27		»	3	
Cautérisations efficaces	»	»	»	3	»	»	2	»	»
— *inefficaces*	10	»	»	23	»	»	1	»	»
Pas de cautérisation	3	»	»	17	»	»	4	»	»
Morsures aux membres et au tronc — simples	»	2	5	»	12	40	»	6	14
Morsures aux membres et au tronc — multiples	»	3		»	28		»	8	
Cautérisations efficaces	1	»	»	8	»	»	6	»	»
— *inefficaces*	2	»	»	17	»	»	5	»	»
Pas de cautérisation	2	»	»	15	»	»	3	»	»
Habits déchirés	5	»	»	38	»	»	13	»	»
Morsures à nu	»	»	»	2	»	»	1	»	»
Morsures multiples en divers points du corps	»	1	1	»	6	6	»	1	1
Cautérisations efficaces	»		»	»	»	»	»	»	»
— *inefficaces*	1	»	»	3	»	»	»	»	»
Pas de cautérisation	»	»	»	3	»	»	1	»	»
Habits déchirés	»	»	»	3	»	»	1	»	»
Morsures à nu	1	»	»	6	»	»	1	»	»
Totaux. — Français et Algériens	..	17	19	..	78	96	..	21	24
Totaux. — Etrangers	..	2		..	18		..	3	
	A			B			C		
TOTAL GÉNÉRAL					139				

1. Pour l'interprétation des termes et la signification des diverses colonnes du tableau, se reporter aux statistiques précédentes, p. 95, 143 et 207.

Les animaux mordeurs ont été :

Chiens, 126 fois ; chats, 10 fois ; cheval, 1 fois ; ânes, 2 fois.

Le Gérant : G. MASSON.

Sceaux. — Imprimerie Charaire et fils.



1re ANNÉE. DÉCEMBRE 1887. N° 12

ANNALES
DE
L'INSTITUT PASTEUR

IMMUNITÉ CONTRE LA SEPTICÉMIE
CONFÉRÉE PAR DES SUBSTANCES SOLUBLES,

Par MM. ROUX et CHAMBERLAND.

Beaucoup de maladies virulentes ne récidivent pas ; une première atteinte donne « l'immunité » au sujet qui l'a subie. Pendant longtemps nos connaissances sur « l'immunité ainsi acquise », ont été bornées à la constatation de son existence. Depuis que l'on sait que les virus sont des êtres vivants, et que le développement de ces êtres dans le corps donne lieu aux maladies virulentes, on a sur l'immunité des idées précises. Elle est due à ce que le microbe, cause de la maladie, ne se développe plus dans le milieu où il a déjà pullulé; il semble que le terrain dans lequel il s'est cultivé une fois n'est plus apte à le nourrir, au moins pendant un certain temps. L'étude de l'immunité acquise revient donc à rechercher quelles sont les modifications survenues dans l'organisme rendu réfractaire à la maladie.

Toute maladie virulente étant causée par le développement d'un organisme microscopique dans les tissus, on a été conduit à assimiler les changements qui surviennent dans le corps, par le fait de cette culture, à ceux que produisent les microbes dans les milieux artificiels et qui sont d'ordre chimique.

La première tentative expérimentale faite dans cette direction est celle que rapporte M. Pasteur dans son Mémoire sur le choléra des poules. Le microbe du choléra des poules semé

dans un bouillon de poulet, s'y cultive, mais bientôt son développement s'arrête, et cependant le milieu renferme encore de la matière organique qui peut nourrir des organismes microscopiques autres que celui du choléra des poules. De même, le virus le plus fort ne peut pulluler dans le corps d'une poule qui a été vaccinée contre cette maladie, c'est-à-dire dans laquelle le microbe atténué du choléra s'est cultivé sans amener la mort. N'y a-t-il pas une analogie frappante entre le milieu vivant et le milieu artificiel devenus tous deux impropres, et par le même procédé, à la culture du choléra des poules? Les changements chimiques survenus dans l'un ne doivent-ils pas nous éclairer sur les modifications accomplies dans l'autre?

La culture s'est arrêtée dans le bouillon, soit parce que le microbe en a fait disparaître certaines substances indispensables à sa nutrition, soit parce qu'il y a formé certains produits qui empêchent son développement.

Il suffirait peut-être d'injecter à une poule, en quantité suffisante, le bouillon dans lequel le microbe a vécu pour la rendre réfractaire à la maladie. En faisant cette expérience, M. Pasteur a observé que l'introduction dans le corps d'une poule du liquide de culture filtré sur porcelaine, c'est-à-dire débarrassé de tout élément vivant, donnait à l'animal quelques-uns des symptômes de la maladie sans toutefois lui conférer l'immunité. Bien que la non-réussite de cette tentative pût être expliquée par l'insuffisance de la dose injectée, M. Pasteur pensa que, dans le cas du choléra des poules, la cause de la non-récidive était due à la disparition de quelque substance consommée par le microbe.

On conçoit quelle clarté serait jetée sur la cause de l'immunité, s'il était possible de rendre un animal réfractaire à une maladie virulente par la simple introduction dans son organisme de substances chimiques, en l'absence de tout virus vivant!

Cette idée, que l'immunité est due à une substance laissée dans le corps par la culture du microbe et qui s'oppose à son développement ultérieur, a été, malgré qu'elle ne soit prouvée par aucune expérience directe [1], accueillie avec faveur par les

1. M. Toussaint, dans ses premières expériences sur la vaccination contre le charbon, croyait que le sang charbonneux chauffé était dépourvu de bactéridies vivantes et agissait par des substances chimiques. Cette opinion a été reconnue inexacte. Voir les *Comptes Rendus* (1881).

biologistes. M. Chauveau l'a soutenue parce qu'elle rend mieux compte des faits, et dans ce recueil[1] M. Pasteur lui-même a attribué l'action des inoculations préventives de la rage à une substance autre que le microbe rabique vivant. Récemment, M. Charrin[2], en montrant que la mort est retardée chez les lapins que l'on inocule avec l'organisme du pus bleu, lorsqu'ils ont reçu auparavant de grandes doses du liquide dans lequel a vécu le bacille pyocyanogène, a donné à cette idée un appui expérimental[3].

Le grand intérêt des travaux du laboratoire de M. Pasteur sur l'atténuation artificielle des virus est moins peut-être dans les résultats pratiques immédiats qu'ils ont fournis, que dans l'activité qu'ils ont donnée aux recherches sur l'immunité. Depuis les études sur la vaccination charbonneuse, nous avons, en ce qui nous concerne, presque constamment expérimenté sur ce sujet. Nous pensons qu'il est possible de rendre des animaux réfractaires à certaines maladies virulentes sans recourir à l'inoculation d'aucun virus vivant. Nous ferons plus tard connaître le résultat de nos expériences sur le charbon. Dans ce mémoire nous essayerons cette démonstration pour la septicémie expérimentale aiguë, parce que pour cette maladie les résultats sont très nets et qu'ils peuvent être rapidement vérifiés par des expériences sur les cobayes, animaux faciles à se procurer dans les laboratoires.

MM. Pasteur, Joubert et Chamberland[4] ont fait connaître un organisme microscopique dont les germes se trouvent dans la terre, et aussi dans l'intestin des moutons, des bœufs et des chevaux, d'où ils passent, à l'état de vibrions, dans les veines de l'abdomen peu de temps après la mort de ces animaux. Cet organisme est mobile, et ceux qui l'ont découvert lui ont donné le nom de « vibrion septique », parce qu'il donne aux cobayes, aux lapins, aux moutons, une septicémie spéciale qui les tue rapidement. C'est le même microbe qui a été étudié plus tard par MM. Koch et Gaffky sous le nom de bacille de l'œdème

1. *Annales de l'Institut Pasteur*, p. 10.
2. *Bulletin de la Société de biologie*, nov. 1887.
3. Au moment de mettre sous presse, nous lisons, dans le Rapport annuel du département de l'agriculture des États-Unis, que M. Salmon est parvenu à donner aux pigeons l'immunité contre le *choléra hog* par injection à ces animaux de cultures stérilisées du microbe de cette maladie.
4. *Comptes Rendus*, 16 juillet 1877 et 29 avril 1878.

malin. Les cobayes auxquels on l'inocule ne tardent pas à prendre une attitude particulière, ils sont hérissés, crient quand on les touche, et ont le corps agité de temps en temps de secousses convulsives.

Ils meurent souvent en moins de douze heures. Les lésions que l'on rencontre à l'autopsie sont un œdème sanguinolent dans le tissu cellulaire avec rougeur des muscles avoisinant le point d'inoculation. Les intestins sont rouges et le foie est décoloré. Le vibrion septique pullule dans l'œdème, dans le suc musculaire, dans la sérosité péritonéale, et comme il est anaérobie, il dégage des gaz qui rendent le tissu cellulaire des aisselles et des aines crépitant sous le doigt. Les divers aspects qu'il présente dans les tissus et les liquides de l'organisme sont décrits dans le mémoire de MM. Pasteur, Joubert et Chamberland.

Le vibrion septique pousse facilement dans le bouillon de veau légèrement alcalin, dans le sérum, la gélatine nutritive, à la condition que la culture soit faite à l'abri de l'air. Dans ces milieux il donne des germes qui résistent pendant 10 minutes à une température de 80°, mais qui sont tués en moins de 5 minutes entre 95° et 100°.

La sérosité de l'œdème ou le sang du cœur [1] d'un cobaye qui vient de mourir de septicémie semés, à l'abri de l'air, dans du bouillon de veau légèrement alcalin, donnent en moins de 24 heures une culture qui se fait avec dégagement de gaz hydrogène et acide carbonique à peu près à volumes égaux [2]. Après trois ou quatre jours, le dégagement gazeux cesse, et bien que le poids des microbes formés soit très faible et qu'il reste encore dans le milieu beaucoup de matière nutritive, le développement paraît arrêté. Le liquide de cette culture achevée n'est plus apte à nourrir le microbe; filtré sur un filtre de porcelaine et ensemencé de nouveau, dans les meilleures conditions, avec du vibrion septique, il ne se peuple pas. Cette stérilité est-elle due à la consommation des substances nécessaires à la vie du vibrion ou à la présence des produits élaborés par lui et qui s'opposent à son développement? L'expérience suivante montre que cette seconde hypothèse est la plus probable. Lorsqu'on

1. Immédiatement après la mort, les vibrions sont rares dans le sang.

2. Les divers procédés de culture pour les anaérobies ont été indiqués dans le n° 2 de ces Annales.

ajoute, en effet, à du bouillon neuf une certaine quantité de l'extrait d'une culture terminée, on le rend moins favorable à la culture du vibrion septique. Il existe donc dans le milieu où a déjà vécu le vibrion septique des substances qui agissent sur lui comme des antiseptiques.

Ne serait-il pas possible d'accumuler ces produits dans le corps d'un cobaye et de rendre le milieu animal stérile comme le milieu inerte, en un mot de conférer ainsi au cobaye l'immunité pour la septicémie?

Injectons à un cobaye une forte dose d'une culture achevée de vibrion septique, bien privée de tous les microbes qui y ont pullulé, c'est-à-dire chauffée à 105°-110° pendant dix minutes. Il n'y a plus rien de vivant dans le liquide, ainsi qu'on peut s'en assurer en l'inoculant ou en le semant dans un milieu approprié. Pour éviter les difficultés de l'introduction d'une quantité un peu forte de liquide dans le tissu cellulaire d'un animal aussi petit que le cobaye, nous ferons l'injection dans la cavité abdominale. L'opération, lorsqu'elle est faite avec pureté, n'entraîne par elle-même aucun inconvénient; un cobaye du poids de 400 gr. peut recevoir, en une fois, dans l'abdomen, 50 centimètres cubes et même plus de bouillon ou d'eau stérilisés sans en ressentir aucun effet fâcheux. L'absorption du liquide introduit est très rapide et l'animal ne paraît nullement affecté. Quand on fait pénétrer d'un seul coup dans le péritoine des cobayes 30 à 40^{cc}. de liquide de culture, stérilisé par la chaleur, ils éprouvent après l'opération un léger malaise, leur poil se hérisse, et pendant une heure ou deux ils ont perdu de leur vivacité, mais bientôt tous ces symptômes légers s'effacent. L'opération pourra être recommencée le lendemain et les jours suivants sans aucun inconvénient, les nouvelles injections étant mieux supportées que la première. D'habitude nous injectons en trois fois 120^{cc}. d'une culture de 6 à 8 jours.

Deux jours après la dernière injection, inoculons les cobayes ainsi préparés avec du vibrion septique [1], en même temps qu'un

1. La matière virulente qui sert à nos inoculations est du sang de cobaye mort de septicémie. On le recueille dans des tubes effilés que l'on ferme à la lampe, et on les laisse 24 heures à l'étuve pour que les vibrions qui sont très peu nombreux dans le sang au moment de la mort puissent se développer. Pour l'usage on délaye un peu de ce sang dans de l'eau stérilisée.

nombre égal de témoins, nous verrons ces derniers succomber en moins de 18 heures, tandis que les cobayes préparés restent vivants.

En introduisant dans le corps des cobayes un liquide incapable de cultiver le vibrion septique, nous les avons rendus réfractaires à la maladie. Nous avons obtenu chez eux avec des substances chimiques un résultat que jusqu'ici on ne savait obtenir que par l'inoculation de virus vivants. Les modifications de l'organisme que produit la culture des microbes dans le corps ont été ici accomplies d'emblée en injectant des substances élaborées par ces microbes dans un bouillon artificiel. Il n'est donc pas nécessaire que les cellules de l'organisme pathogène vivent au milieu des cellules de l'animal pour lui conférer l'immunité. Les substances « vaccinales » peuvent être préparées en dehors de l'organisme, et l'état réfractaire peut être produit sans qu'il y ait lutte des cellules entre elles. Notons qu'il ne s'agit pas, dans le cas qui nous occupe, de préserver d'une maladie bénigne pour laquelle le cobaye n'a qu'une faible réceptivité. La septicémie expérimentale aiguë est pour lui une maladie terrible. Il succombe avec la plus petite dose de virus, et dans un temps si court qu'il semble que toute préservation soit hors de portée.

L'immunité ainsi conférée sera d'autant plus solide que la quantité de matière préservatrice injectée aura été plus forte. Chaque introduction nouvelle la renforce, et il suffit de donner des doses assez considérables pour que les cobayes résistent au microbe le plus virulent.

Voici comme exemple le récit d'une des nombreuses expériences que nous avons faites :

A une série de cobayes, on injecte dans le péritoine des doses croissantes d'une culture stérilisée à 105° de vibrion septique, à savoir : 10, 20, 30, 40, 60 centimètres cubes. A deux autres cobayes, on injecte à deux jours d'intervalle, chaque fois, 40cc de la même culture. Quarante-huit heures après la dernière injection, tous les cobayes sont inoculés sous la peau du ventre avec du sang septique dilué, en même temps que trois cobayes neufs et deux cobayes qui ont reçu dans le péritoine 80cc de bouillon *pur*, en deux fois.

Les cobayes témoins meurent, l'un en 12 heures, l'autre en 16 heures. Les cobayes au bouillon pur succombent en 18 heures. Les cobayes qui ont reçu la culture stérilisée meurent :

Celui à 10cc, après 48 heures.

Celui à 20cc, après 19 heures.

Celui à 30cc, après 48 heures.

Celui à 40cc est malade, une petite escharre se forme au point d'inoculation, et s'élimine les jours suivants, puis il guérit et se montre, dans la suite, tout à fait réfractaire à la septicémie.

Celui à 60cc, meurt après 144 heures.

Les deux cobayes qui ont reçu 80cc de culture en deux fois, résistent, sans paraître éprouver aucun malaise; il semble que le virus ne se soit pas développé chez eux, même localement.

Dans cette expérience nous trouvons tous les degrés de l'immunité, depuis celui qui ne permet pas du tout le développement du microbe jusqu'à ceux qui retardent la mort ou qui rendent la maladie bénigne. Dans ce dernier cas, la culture locale a complété l'immunité commencée par les injections.

Les résultats pourront ne pas toujours présenter cette régularité, car nous sommes loin de penser que la question de l'immunité soit réduite à une simple question de chimie et de doses. Outre qu'il faut tenir compte de l'âge de la culture, de son degré de développement, des conditions dans lesquelles elle s'est faite, il ne faut pas perdre de vue la réceptivité individuelle de chaque animal, qui commande l'emploi des doses plus ou moins fortes administrées avec ménagement.

L'immunité ainsi conférée d'emblée et dans un temps si court est-elle comparable à celle que procure l'inoculation des virus atténués? Les matières que l'on introduit dans le corps pour produire l'état réfractaire ne sont-elles pas éliminées ou modifiées si vite que l'immunité qu'elles produisent est tout à fait éphémère? Quand la quantité de matière vaccinante injectée est assez forte, l'immunité qu'elle donne paraît solide. Les cobayes qui ont reçu 80cc de culture chauffée de septicémie résistent bien à l'inoculation du sang septique, qui tue les témoins en moins de 20 heures. Pour juger de la durée de l'immunité, il ne faut pas réinoculer de temps en temps les mêmes animaux, car chaque inoculation nouvelle renforce la résistance, qui pourrait ainsi paraître indéfinie. Il faut vacciner un certain nombre d'animaux et les inoculer successivement après des temps de plus en plus longs. Des cobayes rendus réfractaires par l'injection en deux fois de 80cc de bouillon de culture résistaient 30 jours

après à l'inoculation d'un virus qui tuait les témoins en 18 heures.

On voit que la septicémie expérimentale est une maladie qui se prête bien à la démonstration que nous voulions faire. Les conditions de notre expérience sont évidemment grossières, l'injection en bloc du liquide de culture ne sépare pas l'action des diverses substances qu'il renferme. De plus, l'action de la température exagérée de 110° que nous lui faisons subir peut modifier les produits qui lui donnent son activité : toutes les diastases et les matières albuminoïdes par exemple, sont altérées à ce degré de chaleur. Les propriétés préservatrices du liquide de culture auraient pu être anéanties par un semblable traitement. En fait, ce liquide a été modifié par le chauffage. Au lieu de le stériliser dans l'autoclave, privons-le de tous les organismes qu'il contient par la filtration sur porcelaine, et injectons comparativement à deux cobayes la même dose de liquide chauffé et de liquide filtré. Ceux qui reçoivent le liquide simplement filtré paraissent plus malades de l'injection, ils prennent pendant quelques heures un aspect qui rappelle tout à fait celui des cobayes qui ont la septicémie, mais ils reviennent ensuite très vite à leur attitude ordinaire.

De même, dans le bouillon employé pour la culture, le vibrion septique aurait pu n'élaborer aucune substance vaccinale, bien qu'il puisse les préparer avec d'autres aliments et dans d'autres conditions. Quelle différence en effet entre le milieu de culture fourni par un animal vivant et nos bouillons artificiels? Le vibrion septique qui pullule dans le corps d'un cobaye, y forme des substances tout autres que celles qu'il donne dans le bouillon. Si l'on recueille cette sérosité qui s'écoule des muscles et du tissu cellulaire de cobayes qui ont succombé à la septicémie, et qu'on la filtre sur de la porcelaine, on obtient un liquide albumineux, limpide, coloré en rouge, et légèrement alcalin, qui ne contient plus de microbes, ainsi qu'on peut s'en assurer par la culture et l'inoculation. Cette sérosité injectée à un cobaye, à la dose de 40^{cc} dans le péritoine, donne des effets différents de ceux que nous avons observés avec le liquide de culture injecté à la même dose. Quelques minutes après l'opération, l'animal a le poil hérissé, il titube sur ses jambes, est agité de secousses convulsives, tombe sur le flanc et donne le spectacle d'un cobaye atteint de septicémie. Il meurt au bout de quelques heures. Avec

une dose moins forte, 20^{cc} par exemple, l'effet est encore très prononcé, et la mort survient au bout d'un temps plus long. Si, au lieu d'injecter des doses massives, on introduit tous les jours sous la peau des cobayes un centimètre cube de sérosité septique, on leur donne en très peu de temps l'immunité contre la septicémie. Après sept ou huit injections, selon leur poids, ils sont devenus réfractaires à l'action du vibrion septique. Cependant, chez ces cobayes, aucun vibrion ne s'est développé; ceux qui ont reçu de fortes doses de liquide ont été empoisonnés par le sérum septique qui contient les produits de la vie des vibrions.

Cette expérience nous montre comment la mort survient dans la septicémie. Elle met aussi en évidence l'influence du milieu de culture : la sérosité de l'œdème du cobaye mort de septicémie est bien plus active que le bouillon où a poussé le vibrion septique, soit qu'elle contienne les mêmes matières que le bouillon mais en plus grande quantité, soit qu'elle en renferme d'autres plus toxiques. De telle sorte que nous sommes amenés à penser que le microbe peut former dans un milieu donné des substances vaccinables qu'il ne formerait pas dans d'autres; absolument comme nous voyons la levure alcoolique ordinaire faire fermenter le sucre et ne pas transformer la dextrine ou l'amidon [1]. Les conditions dans lesquelles se fait la culture doivent aussi avoir une grande importance sur la nature des produits qui y sont formés. Un microbe à la fois aérobie et anaérobie, comme celui du rouget du porc, par exemple, n'agira-t-il pas différemment dans le milieu où il croît, selon qu'il sera en présence de l'air, ou qu'il vivra sans air? Il ne faut point désespérer de trouver pour une maladie des « vaccins chimiques », parce qu'on n'aura pu en déceler dans les cultures que l'on aura essayées; un autre procédé permettra peut-être de réussir là où on aura échoué jusqu'ici. Il est aussi permis de penser que même pour les maladies à récidive, on pourra trouver des matières vaccinales. Un procédé nouveau de culture

1. M. Woolridge a annoncé qu'il pouvait donner aux lapins l'immunité contre le charbon, en leur injectant dans les veines une culture filtrée de bactéridie dans un milieu spécial, obtenu en dissolvant dans l'eau une matière albuminoïde particulière, extraite du thymus et du testicule des veaux. Nous ne savons pas si ce résultat a été confirmé.

les fournira peut-être. Aujourd'hui, elles nous paraissent ne pas pouvoir être prévenues par le système des inoculations préventives, parce que le microbe qui les cause trouve dans l'organisme comme un terrain toujours fécond. Un microbe peut se cultiver indéfiniment dans le corps d'un animal parce que, avec les matériaux qu'il y trouve, il ne fait aucune de ces ptomaïnes qui arrêtent son développement. C'est pour cela qu'il donne lieu à une maladie pour laquelle une première atteinte ne confère pas l'immunité, c'est-à-dire à une maladie à récidive. Sur un terrain nouveau, ou dans des conditions nouvelles, cet organisme pathogène formera peut-être des matières qui, introduites dans l'organisme, le rendront réfractaire à son action.

Si le microbe pathogène ne forme ces substances dans aucune des conditions que nous aurons pu réaliser, il faudra demander à d'autres microbes de les élaborer. Les expériences si intéressantes par lesquelles M. Emmerich [1] a montré que la culture du microcoque de l'erysipèle dans le corps des lapins donne à ces animaux l'immunité pour le charbon, prouvent non seulement la possibilité de vacciner contre une maladie par une autre; mais encore nous font croire que les produits élaborés dans les cultures par d'autres microbes, même inoffensifs, pourront entraver l'action d'un microbe pathogène, et rendre réfractaires à son influence les animaux auxquels on le donnera à doses suffisantes.

Dans ces recherches on sera guidé par l'observation des cultures. Il est en effet, peu probable qu'on trouve les substances actives dans les milieux ou la culture du microbe pathogène se continue longtemps avec vigueur, presque jusqu'à épuisement complet des matériaux nutritifs. C'est dans ceux où le développement s'arrête promptement qu'il faudra les chercher. De même, lorsqu'un organisme pathogène s'accommodera bien d'un milieu où aura déjà vécu un autre microbe, il est probable que le premier n'y a pas formé et laissé de matières capables d'entraver l'action du second sur les animaux.

1. M. Paulowski a contredit les résultats de M. Emmerich, mais comme il est parvenu lui aussi à rendre des animaux réfractaires au charbon par l'inoculation du pneumocoque de Friedlænder, ses expériences contribuent aussi à établir la possibilité de vacciner d'une maladie par l'inoculation d'une autre. Voir une revue sur ce sujet à la fin de ce numéro.

D'ailleurs, le corps de l'animal vivant n'est pas comme les milieux inertes ; pour n'être pas envahi par un microbe pathogène, il n'est pas nécessaire que les tissus constituent pour ce microbe un terrain absolument stérile. Il suffit qu'ils soient assez modifiés pour empêcher le début de la culture. Le moindre secours donné à la résistance des cellules pourra remplir ce but ; c'est ce qui explique qu'une très petite quantité de matière vaccinale puisse suffire à conférer l'immunité.

Si les injections brutes du bouillon de culture stérilisé du vibrion septique nous ont suffi à démontrer que l'immunité peut être conférée par des substances chimiques, elles ne nous renseignent pas sur ces substances vaccinales. C'est à l'analyse chimique guidée par l'expérimentation physiologique à isoler ces corps. Si on peut les obtenir à l'état de pureté, il suffira pour rendre un animal réfractaire, de les introduire en très petite quantité dans son corps, comme nous le faisons pour les alcaloïdes très actifs. N'est-il pas permis d'entrevoir que l'on aura ainsi des moyens thérapeutiques nouveaux ? L'effet de ces substances ainsi administrées sera si prompt qu'elles permettront peut-être d'arrêter une maladie, en donnant au malade l'immunité pendant le cours même de l'affection.

Dans une communication orale, MM. Chantemesse et Widal nous ont appris qu'ils sont parvenus à rendre des souris tout à fait réfractaires au bacille de la fièvre typhoïde, qui les tue quand on le leur injecte à dose suffisante. Ils arrivent à ce résultat en introduisant dans le corps des souris quelques centimètres cubes d'une culture de bacille typhique où tous les microbes ont été tués par la chaleur [1]. Quand on saura isoler et préparer en grande masse le produit actif de ces cultures, on aura une substance qui devra être essayée sur les malades atteints de fièvre typhoïde. Nous sommes donc conduits à prévoir dans cette direction une thérapeutique spéciale et originale, dont il semble qu'on doive attendre beaucoup de bons résultats.

Dans une série de travaux présents à tous les esprits, M. Metchnikoff a montré comment les cellules de l'organisme vivant luttent contre les microbes qui sont introduits dans le corps.

1. Le mémoire de MM. Chantemesse et Vidal paraitra dans un prochain numéro de ces Annales.

Le rôle des phagocytes est sûrement très important au point de vue de l'immunité. La preuve que l'immunité peut être conférée par l'injection de substances chimiques dans le corps des animaux, ne diminue en rien l'importance de ce rôle, mais nous paraît le faire mieux comprendre. Un microbe est virulent pour un animal lorsqu'il trouve dans les tissus de celui-ci un milieu de culture très favorable; les phagocytes sont alors impuissants à le détruire. Les microbes absorbés par eux pullulent dans leur intérieur; ou bien les substances sécrétées par le parasite paralysent leur action. Dans le cas où la réceptivité de l'animal est moindre, ce qui arrive quand il a subi des inoculations préventives de virus atténués, la culture du microbe pathogène est impossible ou très difficile à cause des modifications chimiques que la culture du virus atténué a produites dans le corps. Les phagocytes peuvent alors s'emparer de ces microbes, qui sont comme des corps inertes dans les tissus. Dans les maladies à accès, comme la fièvre récurrente, on trouve dans le sang, pendant la fièvre, des spirilles libres; dans l'intervalle des accès on n'en rencontre plus; presque tous sont emprisonnés dans les cellules de la rate. Le corps du malade se comporte pour les spirilles comme un milieu de culture favorable à certains moments et défavorable dans d'autres. L'explication de l'intermittence ne serait-elle pas en partie dans la présence dans les tissus, à la suite de chaque culture abondante (moment de l'accès), de substances élaborées par le parasite, et qui, par leur accumulation, entravent son développement? Les spirilles, gênés dans leur existence, sont la proie des phagocytes. La matière antiseptique éliminée ou détruite dans le sang, le milieu de culture est de nouveau propice, les spirilles pullulent, et l'accès réapparaît en même temps qu'on trouve des spirilles libres dans le sang.

L'action des phagocytes serait donc, dans notre opinion, subordonnée aux changements chimiques survenus dans le corps et qui constituent l'état réfractaire.

FERMENTATION ALCOOLIQUE DU SUCRE DE LAIT

Par M. E. DUCLAUX.

Le lactose est-il capable de subir la fermentation alcoolique, que subit si facilement le sucre ordinaire? C'est là une question à laquelle les livres classiques répondent de façons fort diverses.

Les uns avancent que oui, les autres que non ; d'autres disent que ce sucre ne fermente que s'il est mis en contact avec de grandes quantités de levure de bière, ce qui n'est pas une solution, car cette intervention des quantités est inexplicable avec nos idées actuelles sur la fermentation. De sorte qu'on se demande, avec M. Dubrunfaut, si on n'a pas pris pour des produits de la fermentation du sucre de lait. l'alcool que la levûre de bière contient d'ordinaire, et l'acide carbonique qu'elle dégage quand elle est en grandes masses.

Cette indécision des livres élémentaires traduit l'indécision dans laquelle ont laissé cette question les savants qui s'en sont occupés. Fourcroy et Vauquelin les premiers, puis Bouillon Lagrange et Vogel [1], en 1810, puis Bucholtz [2] en 1811, ont trouvé que le sucre de lait pur n'est pas fermentescible. Mais Vogel [3] trouva en 1812 qu'on pouvait le transformer en sucre fermentescible ou galactose par l'action d'un acide minéral. Persoz [4] arriva au même résultat en 1833 avec l'acide acétique et l'acide citrique, et Hess [5], en 1837, avec l'acide lactique. Comme tout lait abandonné à lui-même subit fatalement au moins un commencement de fermentation lactique, l'apparition de la fermentation alcoolique dans un pareil lait ne prouve pas du tout que le lactose puisse fermenter.

1. *Journal de physique*, mai 1811.
2. *Journal de Schweigger*, 1811, p. 359.
3. *Annales de Gilbert*, t. XLI, 1812, p. 129.
4. *Journal de chimie médicale*, 1833, p. 417.
5. *Annales de Poggendorff*, t. XXI, 1837, p. 194.

L'alcool qu'on y trouve provient-il même sûrement d'une fermentation alcoolique? C'est ce dont on a le droit de douter depuis que j'ai montré [1] qu'une bactérie, *l'Actinobacter polymorphus*, donne de l'alcool aux dépens du sucre. Divers bacilles étudiés par Fitz donnent aussi de l'alcool avec d'autres corps hydrocarbonés. De plus, tous ces êtres rendent plus ou moins acide le milieu où ils vivent, et on est d'autant plus porté à croire que ces espèces très répandues, ou des espèces analogues, interviennent dans la préparation des boissons alcooliques, obtenues au moyen du lait, le koumys de Tartarie, ou le kéfir du Caucase, que ces boissons sont toujours acides.

Il aurait fallu, pour éviter ces causes d'erreur ou ces difficultés d'interprétation, ensemencer du lait neutre et stérilisé avec des levures pures, et c'est ce que n'ont fait ni M. Musso, en 1878, ni MM. Pirotta et Riboni [2], en 1879, qui ont étudié ce sujet. Le premier trouve que l'acide lactique accompagne toujours l'alcool, en quantités d'autant plus grandes que la température du lait est plus voisine des températures ordinaires, et il attribue la fermentation alcoolique au galactose produit par l'action de l'acide. MM. Pirotta et Riboni ont pourtant porté la question sur un terrain nouveau en prétendant que le ferment alcoolique du sucre de lait est une levure spéciale qu'ils ont appelé *Saccharomyces galacticola*.

M. D. Cochin [3] a proposé une autre interprétation. Il a découvert dans un koumys du commerce des globules de levure qui y avaient déjà été vus par M. Landowski, puis un batonnet analogue au ferment lactique, et qui agit comme lui sur le sucre de lait. Seulement ce ne serait pas par l'acide qu'il produit, mais par une diastase qu'il sécrète qu'il rendrait fermentescible le lactose. En tout cas la levure du koumys est sans action sur lui quand elle est isolée.

J'ai de mon côté trouvé dans un kéfir une levure qui, isolée, est aussi sans action sur le lactose. Il semble donc que dans les boissons alcooliques préparées au moyen du lait, il n'y a pas fermentation du lactose, et ce qui confirme dans cette idée, c'est qu'on trouve encore de ce sucre dans presque tous les koumys

1. *Annales de l'Institut agronomique*, 1882.
2. *Rendiconti d. R. Istituto Lombardo*, 1878-1879.
3. Duclaux. *Microbiologie*, p. 681.

et les kéfirs du commerce. Ceci témoigne que quelle que soit la cause qui rend le lactose fermentescible, action des acides ou action de diastase, cette cause n'est guère active: puisqu'elle laisse entre 1 et 2 °/₀ de sucre dans un liquide qui en renferme au maximum 5 ou 6 °/₀. Je sais bien que Reichardt, en 1875, a dit que les solutions étendues de sucre de lait étaient moins facilement fermentescibles que les solutions à 10 °/₀, mais il n'a donné, de ce fait, que des preuves insuffisantes.

Pour résoudre la question laissée ainsi pendante, il n'y avait qu'une chose à faire, ensemencer dans du lait ou du sérum neutralisé des levures pures, et voir ce qu'elles y deviennent et ce qu'elles y produisent.

J'ai fait cet essai avec un grand nombre de levures, d'abord avec des levures commerciales qui, formées en général d'un mélange d'espèces, pouvaient, dans un ensemencement copieux, me permettre d'opérer à la fois sur toutes ces espèces, puis sur une douzaine de levures homogènes, c'est-à-dire filles d'une même cellule, que je possède au laboratoire, et parmi lesquelles je citerai seulement les suivantes, non parce qu'elles se comportent autrement que les autres, mais parce que ce sont celles pour lesquelles la durée de l'expérience a été la plus longue.

1° Levure pure de bière basse n° II, décrite par M. Hansen, de Carlsberg, et que je dois à l'obligeance de M. Marx.

2° Levure de *pale ale* de Bass.

3° Levure de vin d'Arbois authentique.

4° Levure de vin de Champagne, dont je dois divers échantillons, provenant d'années diverses, à l'obligeance de M. Gérard. Cette levure semble être toujours la même. Elle a deux qualités qui la rendent précieuse pour la fabrication à laquelle elle préside. Elle tombe en grumeaux au fond du vase, à la fin de la fermentation, et laisse parfaitement limpide le liquide qui la surmonte. Elle donne en outre à ce liquide une odeur plus suave et un montant plus marqué que les levures ordinaires.

Toutes ces levures, mises en présence du sucre de lait, additionné d'une petite quantité de substance organique azotée, se comportent de la même façon. Elles bourgeonnent et se multiplient, mais pas aussi activement qu'en présence d'un sucre ordinaire. Au bout de quelques jours on voit se former dans un grand nombre de globules, quelquefois dans presque tous, 2, 3,

ou même 4 endospores, absolument comme lorsqu'on soumet la levûre à l'inanition. Puis l'évolution protoplasmique s'arrête, et la levûre continue à vivre dans le liquide, mais sans y proliférer d'une façon sensible. Pendant ce temps, le lactose est brûlé en proportions croissantes avec la durée de l'expérience, au moins jusqu'à une certaine limite, mais cela se fait avec une grande lenteur, quelle que soit la réaction du liquide. Voici, pour le prouver, quels ont été les poids de sucre de lait consommé, après trois mois et demi de séjour à l'étuve, dans une solution nutritive faite avec ce sucre, et additionnée ou non de carbonate de chaux.

Levure de Bass	Liq. acide	$0^{gr},045$	sucre brûlé.
—	— alcalin	0 ,022	—
Levure de vin	— acide	0 ,014	—
—	— alcalin	0 ,055	—
Levure de Champagne	— acide	0 ,038	—
—	— alcalin	0 ,056	—

Chacune de ces levures semble avoir son activité comburante propre, et préfère tantôt un milieu légèrement acide, tantôt légèrement alcalin. En prolongeant l'expérience plus longtemps, on finit par faire disparaître tout le sucre. Mais il faut longtemps quelquefois. Ainsi, avec une levure de kéfir ensemencée dans une solution à 5 °/₀ de sucre de lait, tout ce sucre n'avait pas disparu au bout de trois ans.

J'emploie les expressions « brûlé ou disparu » parce qu'on ne trouve d'ordinaire dans les liquides rien qui le représente. On peut cependant relever des traces d'alcool à la distillation des liquides dans lesquels il y a eu beaucup de sucre disparu. Ainsi avec la levure du kéfir dont je viens de parler, il y avait un peu d'alcool, représentant environ 2 °/₀ du poids du sucre consommé. Le poids de la levure représentait environ 13 °/₀ du poids de ce sucre.

On peut donc considérer comme acquis que la grande majorité, sinon la presque totalité de nos levures usuelles, celles qui fabriquent nos vins et nos bières, sont incapables de faire fermenter le lactose. Elles vivent, mais péniblement, à ses dépens. Elles en transforment une minine partie en alcool, brûlent le reste, et, comme dans toutes ces vies aérobies, le poids de la levure est une fraction sensible du poids du sucre consommé.

Toutefois, ce commencement de fermentation alcoolique subie par le sucre de lait dans ces conditions rend plus surprenant qu'il ne puisse pas subir une fermentation alcoolique ordinaire. Pourquoi le phénomène se limite-t-il ainsi? On peut en chercher la raison dans une question d'aération. Ces cultures de levure dans le sucre de lait doivent se faire en vases peu profonds et en liquides aérés. Elles sont beaucoup plus lentes dans du liquide en profondeur, et ne réussissent pas dans l'acide carbonique ou dans le vide; c'est donc que le sucre de lait est moins facilement décomposable que les sucres de même formule. Mais j'avais vu d'un autre côté que l'*Actinobacter polymorphus* le traite à peu près comme le saccharose. D'un autre côté, sous l'action solaire, il peut, à l'égal du sucre, donner de l'alcool et de l'acide carbonique. Il y avait donc chance de pouvoir lui faire subir une fermentation alcoolique véritable : il ne s'agissait que de trouver une levure appropriée.

Je l'ai rencontrée inopinément dans un lait, provenant d'une grande exploitation de Loir-et-Cher dont le propriétaire était venu me consulter, parce que, en dépit de tous ses soins, de la bonne qualité et de la bonne tenue de ses animaux, il ne pouvait obtenir que du beurre de goût médiocre avec du lait très riche et très bon. Ce lait et surtout la crème qu'on en retirait devenait bientôt le siège d'une fermentation active, pendant laquelle il ne se dégageait que de l'acide carbonique. Ce fait m'a donné l'idée d'y chercher une levure que j'ai découverte et isolée.

C'est une levure plus petite que les levures ordinaires, car elle ne mesure guère que de $1\mu,5$ à $2\mu,5$. Elle est presque ronde. Dans un liquide neutre ou un peu alcalin, elle bourgeonne à la façon des levures hautes et forme des paquets rameux quelquefois assez volumineux pour être visibles à l'œil nu. Dans un liquide acide, les globules se détachent mieux les uns des autres. Sa croissance dans le lait et surtout dans le sérum neutre est rapide, et comparable à celle de la levure ordinaire dans un liquide approprié. Elle se développe surtout bien dans un liquide largement exposé à l'air. Elle supporte plus péniblement la culture en vases profonds, et, quand on la fait servir à plusieurs reprises à produire des fermentations en empruntant chaque fois la semence à une fermentation en train ou voisine de sa fin, on constate que son activité comme ferment décroît de plus en plus.

Elle est donc plus aérobie que les levures ordinaires, et ce qu'il y a de singulier, c'est que même dans des liquides largement aérés, il n'y a pas de sucre brûlé ; tout celui qui disparaît subit la fermentation alcoolique. Le sucre de lait est décidément un édifice moléculaire plus stable que le sucre de canne. Il résiste à la plupart des levures, il fournit difficilement à la vie anaérobie de celles qui l'attaquent, et, en alimentant leur vie aérobie, il s'arrête à l'état intermédiaire d'alcool, au lieu de s'oxyder plus ou moins complètement comme le font les autres sucres.

Sa fermentation est aussi plus lente que celle du glucose ou du sucre de canne, toutes choses égales d'ailleurs. Voici en effet les quantités de sucre détruit et d'alcool produit dans une solution à 5 % de sucre de lait, maintenue à la température de 25°.

Après 3 jours	1,6 % de sucre détruit et		0,7 % alcool produit.	
— 5 —	2,7	—	1,3	—
— 8 —	3.1	—	1,7	—
— 11 —	5,0	—	2,5	—

Les évaluations d'alcool sont un peu élevées, car elles ont été faites par le compte-gouttes, et légèrement faussées par la présence d'un peu d'aldéhyde, que cette levure forme en quantités plus grandes que les autres. En dehors de cette aldéhyde, il n'y a que de l'alcool aussi pur que dans les fermentations alcooliques les plus pures comme ferment.

La température optima de la fermentation est comprise entre 25° et 32°. A 20°, l'action est sensiblement plus lente ; elle est presque nulle à 37°, et impossible à 40°. Tout ceci dans un liquide neutre, car dans un milieu acide il faut réduire un peu toutes ces températures. Voici, pour donner une idée des différences qu'elles amènent, les quantités de sucre disparues au bout de 48 heures dans 10cc de sérum neutre renfermant à l'origine 0gr,512 de sucre de lait :

A 22°,	Sucre disparu	0gr,130
25°,	—	0 ,147
28°,	—	0 ,176
32°,	—	0 ,189
37°,	—	0 ,058

Cette levure vit et se développe très bien dans le lait, qui devient le siège d'une fermentation régulière. Il ne se coagule

pas et ne change pas de couleur. La levure ne sécrète donc ni présure ni caséase ; elle acidifie cependant légèrement le liquide, et on est averti de cela par l'aspect grenu que prend le caséum dans une goutte de lait observée au microscope. Ce fin dépôt de caséum solide rend le lait un peu visqueux, mais le liquide ne se prend pas en masse. Il a perdu cependant la propriété de supporter l'ébullition sans se coaguler. Sa saveur est alcoolique et légèrement acide à cause de l'acide carbonique. Son odeur rappelle un peu celle des laiteries. En somme, c'est une boisson qui, au premier abord, semble plus étrange qu'agréable, même quand on est habitué au koumys du commerce, fabriqué presque toujours par fermentation de sucre ordinaire ajouté au lait, qui reste toujours un peu sucré, et est aussi plus acide et moins alcoolique que la boisson produite par notre levure. Mais le petit-lait amené à clair, légèrement acidulé et fermenté, constitue une boisson agréable et légère, pétillante quand la fermentation a eu lieu sous pression, et il y aurait certainement avantage à faire fermenter et à utiliser ainsi pour la nourriture de l'homme une partie au moins du petit-lait à peu près perdu dans les fromageries.

Dans ces fermentations, le sucre de lait disparaît en entier, et on pourrait croire par suite que ce n'est pas la levure que nous venons de décrire qui préside à la fabrication des koumys de Tartarie, dans lesquels, après plusieurs mois de fabrication, on retrouve, comme je l'ai dit plus haut, des proportions encore notables de sucre de lait non fermenté. Mais il ne faudrait pas se hâter de conclure, car ces koumys, qui sont aussi le siège d'une fermentation lactique, sont acides, et l'acidité gêne beaucoup l'action de la levure que nous étudions.

Voici, pour donner une idée de la sensibilité de cette levure à cette influence, les quantités de sucre restant après 48 heures dans du sérum à 3 °/₀ de lactose, et après 3 jours dans du lait à 4,5 °/₀ de sucre, ces deux liquides étant pris d'abord à l'état neutre, puis additionnés de 4,8 et 16 dix-millièmes d'acide chlorhydrique. Pour le lait, on n'a pas pu atteindre cette limite sans le coaguler et le transformer virtuellement en sérum. Déjà avec 8 dix-millièmes, il était devenu grumeleux. L'ensemencement de levure n'a eu lieu qu'après l'addition d'acide.

	Sérum, ap. 48 h.	Lait, ap. 3 jours.
Liq. neutre	0	0
0,4 % d'acide	0	traces
0,8 —	1,75 %	0,6 %
1,6 —	3	»

De faibles proportions d'acide gênent donc beaucoup la levure, et au lieu d'aider à la fermentation par la transformation du lactose en galactose, comme on le croyait jusqu'ici, la formation d'acide lactique est un obstacle à la fermentation, au moins avec le Saccharomyces que nous venons d'étudier.

L'action de cette levure sur un sucre que les autres respectent m'a fait rechercher son action sur les autres matières sucrées. Je n'ai pas besoin de dire qu'elle fait fermenter facilement le saccharose, le lévulose et le maltose. Vis-à-vis des sucres non fermentescibles, elle se comporte comme la levure ordinaire vis-à-vis du sucre de lait, elle les brûle lentement sans donner d'alcool. Au bout de 20 jours, j'ai trouvé ainsi $0^{gr}120$ de mannite brûlée dans une solution qui en contenait $0^{gr}500$ à l'origine, et $0^{gr}040$ dextrine brûlée dans un liquide qui en contenait aussi $0^{gr}500$. Cette levure est donc dénuée, vis-à-vis de la dextrine, de la propriété ferment assignée à un mucor, par MM. Gayon et Dubourg, dans le dernier numéro de ces *Annales*.

SUR LA FORMATION DE LA MATIÈRE COLORANTE CHEZ LE BACILLUS PYOCYANEUS,

Par E. WASSERZUG.

On connaît un nombre assez considérable de bactéries colorées. On leur assigne une place à part parmi les autres bactéries et on les classe d'après la coloration différente, rouge, bleue, verte, jaune, etc., qu'elles peuvent donner au milieu dans lequel elles vivent. La formation d'une matière colorante spéciale à chacune d'elles rend leur observation facile : aussi leur nombre s'est-il rapidement accru depuis le jour où Ehrenberg, en 1839, a décrit la première d'entre elles sous le nom de *Monas prodigiosa*. Mais si l'on a constaté aisément l'existence d'une matière colorante chez beaucoup de bactéries, on s'est peu préoccupé, en général, d'étudier cette fonction chromogène au point de vue physiologique. J'ai fait, dans cet ordre d'idées, un certain nombre de recherches et je vais exposer brièvement quelques-uns des résultats auxquels je suis parvenu.

I

L'organisme que j'ai étudié plus particulièrement est le *Bacillus pyocyaneus* ou bacille du pus bleu. Parmi les microbes colorés, c'est l'un des mieux connus. Signalé successivement par Lücke, Schröter[1], Eberth[2], il a été étudié surtout par Gessard[3], et, en dernier lieu, plus complètement par M. Charrin[4] La matière colorante qu'il forme, désignée sous le nom de *pyocyanine*, a été isolée par Fordos[5] qui l'a fait cristalliser, à l'aide

1. Cohn. *Biologie der Pflanzen*, I, 2.
2. *Virchows Archiv*, t. 72, 1875.
3. De la pyocyanine et de son microbe. Paris, 1882.
4. *Société anatomique*, 1884. *Société de Biologie*, nov. 1887, etc.
5. *Comptes rendus*, t. LI. 1859.

du chloroforme, en longues aiguilles d'un beau bleu. Cette coloration franchement bleue n'apparaît pas dans les milieux ordinaires où l'on fait vivre le bacille, gélatine, gélose, bouillons nutritifs, etc. Ces cultures sont en effet colorées en un vert plus ou moins foncé qui caractérise d'ordinaire, dans ces milieux, la présence du *Bacillus pyocyaneus*.

Considérons, dans du bouillon de veau, une culture récente du bacille, dont la pureté soit absolument certaine [1]. Semons-en une goutte dans un ballon Pasteur contenant environ 5^{cc} du même bouillon. Douze à quinze heures après l'ensemencement, à la température de 37^{c}, le développement est déjà très abondant, mais la teinte verte n'a pas encore apparu, ou n'est que très peu sensible. Toutefois elle ne tarde pas à devenir très nette, et le maximum de coloration est atteint au bout de 48 heures environ, dans les conditions les plus favorables. Abandonnée à elle-même, la culture perd au bout de 6 à 8 jours sa teinte verte qui fait place peu à peu à une coloration brune plus ou moins foncée. Dès que le développement a commencé, une goutte du liquide de culture, portée dans un ballon semblable à celui dont elle provient, donne sûrement une culture nouvelle qui passe par les mêmes phases de coloration. Il en est ainsi avec les cultures récentes aussi bien qu'avec celles qui ont été laissées quinze, vingt jours à l'étuve et davantage. Le rajeunissement semble donc se faire avec une égale facilité à ces différents âges : tout au plus observe-t-on parfois un léger retard dans la première apparition de la couleur verte.

Maintenant, au lieu de semer directement une goutte de la culture primitive, diminuons notablement par une dilution convenable le nombre des cellules ensemencées, et faisons ensuite un grand nombre d'ensemencements avec une goutte du liquide

1. Les cultures dont je me suis servi avaient pour origine une culture sur gélose qui m'avait été obligeamment fournie par M. Charrin. Cette culture originelle, un peu ancienne, fut rajeunie par trois ensemencements successifs sur gélose, faits de telle sorte que chaque tube de gélose ne fournît pas plus de 5 à 6 colonies. Cette manière de faire assurait la pureté absolue des cultures. L'une des colonies obtenues en dernier lieu fut le point de départ d'une série de cultures dans du bouillon de veau. Ces cultures faites dans des ballons Pasteur, avec une même quantité de liquide (5^{cc}) furent renouvelées de deux jours en deux jours, sans interruption. Le bouillon employé fut constamment le même pendant tout le cours des expériences : il avait été préparé en grande quantité avec 1/2 partie de viande pour une partie d'eau. Il était très légèrement alcalin et faiblement coloré.

dans lequel a été faite la dilution. L'expérience se fait commodément en se servant, pour les cultures, de tubes à essai fermés à l'aide d'un tampon d'ouate, et contenant 4 à 5 ^{cc}, de bouillon. Le développement y est tout aussi rapide que dans les ballons et il est très facile d'y voir la matière colorante dès son apparition.

On s'aperçoit ainsi que les divers tubes ensemencés se comportent de façons très différentes. Dans certains d'entre eux, la matière verte se forme comme il a été dit précédemment : chez quelques autres cette formation est plus ou moins retardée, de deux, trois jours, souvent davantage. Enfin quelques tubes peuvent rester complètement incolores, bien que le développement y ait été très abondant. Cette dernière circonstance se produit d'autant plus sûrement que l'on s'adresse à une culture plus âgée et que la dilution a été poussée plus loin, c'est-à-dire que le nombre des cellules ensemencées est plus restreint et plus voisin de l'unité. Par exemple, avec une culture âgée de 50 jours, sur 30 tubes ensemencés comme il vient d'être dit, 5 sont restés stériles, 6 sont restés incolores; 4 seulement ont donné une franche couleur verte : chez les 15 autres la coloration était plus ou moins acccusée. Partout où la teinte verte s'était formée, elle avait apparu avec un retard de 1 à 3 jours.

L'absence de coloration, n'est d'ailleurs, pas durable. Quand on ensemence, dans un milieu favorable, l'une des cultures restées incolores, elle récupère rapidement sa fonction chromogène, souvent dès la première culture, quelquefois à la seconde ou à la troisième. Mais, dans tous les cas, la perte de la fonction est passagère et ne va pas au delà de quelques générations.

Les faits que nous venons d'exposer montrent que, dans une même culture, toutes les cellules ne sont pas également aptes à produire la matière colorante. Ces différences individuelles s'accentuent avec l'âge, à mesure que le milieu subit lui-même des modifications plus profondes. Pendant qu'un certain nombre de cellules résistent à l'influence de ces modifications et conservent leur fonction chromogène, d'autres ont déjà perdu cette fonction caractéristique du microbe. D'autres enfin deviennent incapables de se rajeunir dans une culture nouvelle, et tel est, sans aucun doute, le sort d'un grand nombre des cellules contenues dans les cultures âgées.

Si donc l'on veut étudier, avec les cultures ordinaires, les

variations que subit la fonction chromogène sous l'influence de tel ou tel agent déterminé, on voit, d'après ce qui précède, que l'on arrivera à des résultats illusoires. Comme la culture originelle renferme dejà des cellules incapables de former la matière colorante, on risque d'attribuer à la seule influence de l'agent ce qui peut être dû uniquement à la qualité et à l'état de la semence employée.

Pour se mettre à l'abri de cette grave cause d'erreur, il faut prendre pour point de départ des cultures dont toutes les cellules sans exception soient capables de produire de la matière verte dans un milieu donné. Je suis arrivé à obtenir de pareilles cultures, que l'on peut appeler cultures *homogènes*, par les deux procédés suivants :

1° En rajeunissant une culture pure par des ensemencements successifs, faits de deux jours en deux jours, dans du bouillon de veau, à la température de 37°. Douze à quinze cultures suffisent en partant d'une colonie récente sur gélose.

2° En faisant passer le bacille par l'organisme du lapin : cette méthode est beaucoup plus rapide. Deux lapins furent inoculés successivement par injection intraveineuse. Le sang du second lapin, recueilli aussitôt après la mort, servit à faire une série de cultures dans du bouillon, de la façon qui a été dite précédemment. J'obtins ainsi une culture homogène dès le second ensemencement.

Toutefois, ces cultures elles-mêmes ne conservent pas indéfiniment leur homogénéité au point de vue chromogène. Dès que la culture est un peu ancienne, on retrouve les faits que nous avons signalés tout à l'heure avec les cultures ordinaires. Mais les cultures jeunes conservent parfaitement leur homogénéité et peuvent servir par conséquent à nos expériences.

Ce que nous venons de dire des cultures dans le bouillon peut se répéter pour les cultures sur la gélatine, la gélose ou d'autres milieux. Avec la gélatine, ces différences individuelles s'accentuent même plus rapidement que dans le bouillon. Il m'a été impossible d'obtenir, avec la gélatine, des cultures parfaitement homogènes dans le sens que nous avons attaché à ce mot. Cela tient sans doute à ce que la gélatine, quoique liquéfiée, comme on sait, par le bacille, est moins pénétrable que le bouillon à l'oxygène de l'air, dont l'absence a une influence funeste,

comme nous le verrons, sur la fonction chromogène. C'est probablement une cause du même ordre qui agit dans les cultures sur gélose, avec lesquelles, au bout de quelques jours, les cellules centrales ont parfois perdu leur fonction colorante quand les cellules périphériques l'ont encore conservée. De plus, les cultures faites au même moment sur deux tubes de gélose, en apparence semblables, ne sont nullement comparables. Nous voyons donc que les cultures sur les milieux solides sont à rejeter quand on veut obtenir l'homogénéité d'éléments qui nous est indispensable pour étudier, d'une façon rigoureuse, comment se comporte le bacille quand on modifie d'une certaine façon son milieu de culture.

II

Nous avons vu que, même dans les conditions les plus favorables, la matière colorante n'apparaît qu'après que le bacille s'est bien développé. Il semble qu'on puisse distinguer deux périodes dans la vie de l'organisme coloré : dans la première il prolifère et accommode à ses besoins son milieu de culture; dans la seconde il produit et sécrète la matière colorante[1]. On peut, dès lors, se proposer d'arrêter le bacille à la première période et empêcher ainsi la matière colorante de se former. On y arrive en modifiant le milieu de culture.

La modification la plus importante apportée dans le milieu consiste à priver le bacille d'oxygène. Je n'insiste pas pour le moment sur les conditions de cette expérience : je me borne à en signaler le résultat qui est assez curieux, c'est que le bacille se développe, mais que sa couleur ne se forme pas. C'est fort probablement à l'action plus ou moins profonde de l'oxygène qu'il faut rapporter en grande partie toutes les causes qui modifient la fonction chromogène. Pour le moment nous ne savons que fort peu de chose sur la manière dont s'exerce cette action, et nous ne pouvons qu'enregistrer avec soin ce fait intéressant,

1. La matière colorante n'est probablement pas sécrétée en dehors de la cellule dès qu'elle est formée : elle reste, semble-t-il, dans le protoplasma cellulaire avant de passer au dehors. Quand cette formation est gênée et que la présence d'un antiseptique, par exemple, la rend à peine sensible, le chloroforme qui sert à isoler la matière colorante dans les cultures ordinaires est alors incapable d'en entraîner des traces. Souvent il n'agit qu'après une action mécanique, comme une ébullition rapide, qui disloque les cellules et répand leur contenu dans le liquide ambiant. Encore ce procédé ne donne-t-il pas toujours un résultat positif.

que le bacille est capable de vivre à l'abri de l'air sans donner de matière colorante.

J'insisterai davantage sur l'action des antiseptiques, plus communément employée pour empêcher les colorations de se produire avec les microbes chromogènes.

Cette action est ordinairement étudiée à deux points de vue. On détermine : 1° la dose qui empêche la formation de la matière colorante ; 2° celle pour laquelle le développement de l'organisme est rendu impossible.

C'est surtout pour faire de pareilles déterminations qu'il est indispensable de s'assurer de la qualité de la semence employée, en particulier pour notre *Bacillus pyocyaneus*. On voit que les cultures homogènes pourront seules nous donner des résultats rigoureux. Encore faut-il faire une autre réserve : c'est que les chiffres que nous donnerons ne peuvent s'appliquer rigoureusement qu'aux conditions mêmes dans lesquelles nous nous sommes placés.

Les antiseptiques qu'on voulait étudier étaient ajoutés à du bouillon de veau[1], et les cultures se faisaient à 37° dans les tubes à essai dont je me suis déjà servi. Ces tubes étaient ordinairement ensemencés avec une goutte d'une culture parfaitement homogène. L'ensemencement se faisait à l'aide d'un tube effilé laissant tomber 1/50 à 1/60 de centimètre cube par goutte. Voici quels sont mes résultats.

Un grand nombre de substances minérales empêchent, à des doses plus ou moins fortes, la formation de la pyocyanine. Je citerai entre autres les lactates de potasse et de chaux, les sels de zinc, les tartrate, phosphate, azotate et chlorate de potasse, le tartrate neutre d'ammoniaque, le sel marin, l'alcool, la glycérine et enfin les sucres.

Cette action des sucres, glucose, saccharose et lactose, est très remarquable et se fait sentir à des doses relativement faibles [2].

1. Le bouillon de veau était, pour ces expériences particulières, étendu de son volume d'eau ; le bacille y poussait tout aussi bien, et, le liquide étant presque complètement incolore, la moindre coloration verte s'y manifestait aussitôt.

2. J'ai eu l'occasion d'observer, il y a déjà près de deux ans, cette action des sucres sur la formation des matières colorantes. J'ai étudié à ce sujet plusieurs espèces d'organismes, colorés en rouge, ayant la forme des levures de *Saccharo-*

Le tableau suivant indique en centièmes les doses actives. La colonne A donne la dose qui empêche la formation de la couleur et la colonne B celle qui empêche le développement.

	A	B
Azotate de potasse.	5 à 5,5	6 à 6, 5
Chlorate de potasse	8 à 9	»
Tartrate d'ammoniaque . .	0,5	10 à 11
Sel marin	5	6, 5 à 7
Sucre interverti	1,5	12
Alcool	3, 5	»

Les doses actives sont beaucoup plus faibles avec les antiseptiques dont on se sert habituellement : le sublimé, l'acide phénique, l'acide borique etc. Les chiffres donnés dans le tableau placé ci-dessous expriment des décigrammes par litre. De tous les corps que j'ai étudiés, c'est le sublimé qui a l'action la plus énergique.

	A	B
Sublimé.	0,85	1,10
Acide phénique.	9	14
Acide boriqne	15	70
Borax	52	»
Thymol	5	»

L'action des acides proprement dits, tant minéraux qu'organiques, est particulièrement intéressante. Comme on le voit par le tableau ci-dessous, leur action dépasse de beaucoup celle des

myces, mais essentiellement aérobies et n'acquérant jamais le pouvoir ferment. L'une de ces espèces, identique fort probablement à l'une de celles qu'a décrites M. Hansen (*Medd. fra Carlsberg Laborat.* 1879) est très remarquable à ce point de vue. Avec le glucose, elle donne une belle coloration rouge vif. Avec le saccharose la coloration est beaucoup plus faible, et n'apparaît que très tardivement, après qu'il s'est formé une quantité notable de sucre interverti sous l'action d'une diastase sécrétée par l'organisme. Enfin avec le lactose les cellules restent toujours incolores.

Chez les Bactéries on observe cette action des sucres, non seulement avec le *Bacillus pyocyaneus*, mais aussi avec le *Micrococcus prodigiosus*, le *B. janthinus* et d'autres. Dans un autre ordre d'idées, les sucres ont une action analogue sur un bacille étudié récemment par M. Forster, et qui rend lumineux l'eau de mer pure ou additionnée de bouillon. Des traces de sucre ajoutées au liquide de culture, sans nuire au développement, empêchent complètement toute manifestation lumineuse.

antiseptiques ordinaires [1] et se rapproche de celle du sublimé. Les chiffres sont toujours des décigrammes par litre.

	A	B
Acide sulfurique monohydraté [2].	2,9	2,9
Acide chlorhydrique.	3,2	3,3
Acide acétique cristallisable . . .	3,4	3,5
Acide oxalique.	4,8	5
Acide tartrique.	5,8	5,8
Acide citrique.	6,6	6,8

On voit par ce tableau que les chiffres des colonnes A et B sont toujours très voisins l'un de l'autre, et même identiques pour l'acide sulfurique et l'acide tartrique, qui ont surtout été bien étudiés. Avec les autres antiseptiques, au contraire, les chiffres des colonnes A et B sont, très sensiblement différents l'un de l'autre. La couleur ne disparaît, avec les acides, que lorsque tout développement est rendu impossible. Les cultures contenant des traces d'acide inférieures à la dose antiseptique ont une teinte beaucoup plus vive que les cultures faites dans le bouillon ordinaire [3]. Parfois même cette coloration est si intense qu'elle passe au vert bleu ; la teinte verte se conserve longtemps et ne passe pas au jaune brun. Le tableau suivant rendra plus sensible cette persistance de la coloration en même temps qu'il donnera des renseignements intéressants sur le retard apporté dans le développement du bacille par des doses diverses de

1. Dans un article publié dans la *Deutsche Med. Wochenschrift* du 6 octobre 1887, M. Laplace a montré qu'on pouvait exalter singulièrement l'action des antiseptiques en particulier du sublimé et de l'acide phénique, en y ajoutant quelques millièmes d'acide chlorhydrique ou simplement d'acide tartrique. Les microbes étudiés ont été ceux du pus et en particulier celui du pus bleu. Le fait est parfaitement exact. Mais le tableau que nous donnons de l'action des acides montre que l'acide ajouté par M. Laplace est capable à lui seul, même à des doses moindres, de produire l'effet que cet auteur attribue à l'action combinée de l'acide et de l'antiseptique.

2. Le liquide de cette culture employé pour l'étude des acides était préalablement neutralisé avec soin au moyen de l'acide qu'on voulait étudier.

3. Cette coloration vert-bleue est encore plus intense avec le thymol et le chlorate de potasse. Elle persiste aussi beaucoup plus longtemps et finit par devenir d'un bleu sombre très prononcé.

Avec l'azotate de potasse, au contraire, la teinte verte est transitoire et souvent ne se produit pas. On a presque aussitôt une couleur brune très foncée rappelant celle que l'on obtient avec les cultures sur la pomme de terre.

deux antiseptiques différents, de l'acide tartrique et de l'acide borique étudiés comparativement.

ACIDE TARTRIQUE							ACIDE BORIQUE.					
Doses.	1er jour.	2e jour.	3e jour.	4e jour.	5e jour.	6e jour.	Doses.	1er jour.	2e jour.	3e jour.	4e jour.	5e jour.
3	V	V	V	V	V	V	10	+	+	V	V	V
4	+	+	V	V	V	V	15	»	+	+	+	+
4,5	»	+	+	V	V	V	20	»	+	+	+	+
5	»	»	+	+	V	V	30	»	»	+	+	+
5,4	»	»	»	?	+	V	40	»	»	+	+	+
5,6	»	»	»	+	+	V	50	»	»	»	+	+
5,7	»	»	»	»	+	V	55	»	»	»	»	+
5,8	»	»	»	»	»	»	60	»	»	»	»	»

Dans ce tableau le signe + indique le commencement du développement et la lettre V la première apparition de la couleur verte. Les deux cultures ont été faites en même temps, et la première observation des cultures a eu lieu 16 heures après l'ensemencement. On voit que l'acide borique retarde beaucoup plus que l'acide tartrique l'apparition de la couleur verte, et ce retard est sensible même pour des doses plus faibles que celles qui figurent au tableau.

Les chiffres donnés dans les divers tableaux qui précèdent correspondent, nous le répétons, aux conditions que nous avons définies plus haut. Ils sont plus élevés avec des cultures plus largement ensemencées ou faites en plus grande surface, en ballon Pasteur, par exemple. En semant au contraire, dans des milieux identiques aux premiers, un moins grand nombre de cellules prises dans les cultures homogènes, on trouve des chiffres plus faibles. Autrement dit, les antiseptiques peuvent produire le même effet à des doses différentes suivant la qualité de la semence. C'est ainsi qu'avec l'acide tartrique, au lieu de 5,8 %, on obtient 5,4 et même 3 ; avec le sucre interverti 9 et 8 % au lieu de 12 %. Ces expériences prouvent que les cellules homogènes pour la fonction colorante, ne le sont pas vis-à-vis de l'action des antiseptiques. Par conséquent l'homogénéité

acquise pour une fonction ne l'est pas en même temps pour une autre ; les cellules d'une même culture offrent à l'action des divers agents une résistance individuelle qui varie pour chacun d'eux.

Les chiffres précédents changent encore quand, au lieu d'une culture homogène, tout au moins au point de vue de la coloration, on prend une culture un peu âgée. Avec une culture laissée 8 jours à l'étuve, la matière colorante ne se formait plus avec 0,1 °/₀ de sucre interverti au lieu de 1,5 °/₀. Le développement ne se faisait plus à 6 °/₀ au lieu de 12 °/₀.

III

Les modifications apportées dans la fonction chromogène sont plus durables quand, à l'action du temps, on ajoute celle des antiseptiques. Ce sont ces deux actions combinées qui m'ont permis d'obtenir des cultures restant incolores d'une façon durable et chez qui, par conséquent, la fonction chromogène était abolie par hérédité. Voici comment ces cultures ont été obtenues.

Le milieu de culture était formé en grande partie d'un liquide minéral légèrement alcalin, assez analogue à un liquide Raulin sans acide qui contiendrait 3 à 4 p. 1000 de tartrate d'ammoniaque, un peu de phosphate de potasse et 4 à 5 0/0 de sucre candi. On y ajoutait 1/8 à 1/10 de son volume de bouillon de veau pour faciliter le rapide développement du bacille. Dans ces conditions, une culture suffisamment prolongée ou mieux encore 5 à 6 cultures successives [1] suffisent pour donner, au bout de 15 à 20 jours, le résultat demandé. Au bout de trois semaines en effet, les cultures successives, en milieu favorable, du bacille ainsi préparé restent indéfiniment incolores.

Je possède des cultures qui se conservent incolores depuis plus de deux mois malgré des ensemencements répétés.

Le délai de 3 semaines environ que nous donnons comme une moyenne pour arriver à l'abolition de la fonction chromogène peut être beaucoup plus court pour certaines cellules de la culture, moins capables de résister à l'action du milieu. On

1. Le saccharose n'est pas interverti par le *Bacillus pyocyaneus* et ne lui sert pas d'aliment. Ce caractère donne un moyen de contrôle facile pour s'assurer de la pureté des cultures. On comprend toutefois que ce contrôle n'est pas suffisant et ne peut être absolu.

en peut trouver, en effet, au bout de quelques jours, chez qui la fonction chromogène est déjà abolie.

La méthode que nous venons de décrire n'est pas la seule qu'on puisse employer avec succès. C'est celle qui m'a servi plus particulièrement, mais l'emploi convenable de tout autre antiseptique conduirait sûrement au même résultat.

Les cultures ont été faites d'ordinaire à 37° [1]. Mais une température plus basse, celle de 24° par exemple, convient tout aussi bien. Seulement l'action doit être prolongée plus longtemps.

IV

Ajoutons avant de terminer quelques mots sur un autre ordre de modifications qui se produisent chez le *Bacillus pyocyaneus* par l'action des antiseptiques; je veux parler de ses changements morphologiques.

On décrit d'ordinaire le *Bacillus pyocyaneus* comme un bacille court et grêle, dont la longueur ne dépasse pas 2 μ, et qui peut prendre souvent l'aspect d'un microcoque. Cette description est exacte surtout quand on s'en tient aux milieux ordinaires de culture. Mais dans les milieux antiseptisés, on observe des variations de forme que MM. Guignard et Charrin [2] ont récemment étudiées en se servant surtout du naphtol. Ces changements morphologiques ne sont pas spéciaux à cette subtance, mais se produisent sans exception avec tous les corps pouvant jouer le rôle d'antiseptique. Il existe toujours, pour un antiseptique donné, une dose à laquelle il est capable de faire varier la forme du bacille. Malheureusement ces changements sont transitoires et l'on est pas parvenu jusqu'ici à trouver un procédé qui permette d'obtenir ces formes anormales d'une façon durable. Il y a là sans doute une question de temps et de générations successives faites en milieu convenable. C'est un sujet sur lequel je reviendrai prochainement.

1. C'est uniquement à cette température de 37° que M. Schottelius a réussi tout récemment à obtenir, sur la pomme de terre, des cultures du *Micrococcus prodigiosus* restant incolores d'une façon durable. (Voir l'analyse de son travail dans le n° 9 de ces Annales.) Je puis dire dès maintenant qu'il existe d'autres procédés donnant le même résultat à des températures inférieures.

2. Comptes rendus, décembre 1887.

SUR DES BACTÉRIES TROUVÉES DANS LA GRÊLE

Par M. ODO BUJWID, de Varsovie.

Le 4 mai de cette année-ci, nous avons eu à Varsovie une grêle extraordinaire. Les grêlons, oblongs, avaient 5 centimètres de longueur et 3 centimètres d'épaisseur.

J'ai ramassé un de ces grêlons, et après avoir lavé sa surface trois fois à l'eau stérilisée, je l'ai cassé en petits morceaux et mis dans un tube à essai préalablement stérilisé.

Après avoir lavé encore trois fois la surface des morceaux de glace avec du bouillon stérilisé, j'ai pris un centimètre cube d'eau de fusion de la glace et j'en ai fait des cultures en plaques, d'après la méthode de Koch, comme pour une analyse bactériologique de l'eau.

Deux jours après, les plaques étaient couvertes d'un très grand nombre de colonies, si nombreuses, que ce n'est pas sans peine que j'ai pu apprécier le nombre des germes, que j'évalue environ à 21,000 pour un centimètre cube d'eau ou de glace.

J'ai pris avec une aiguille de platine 12 colonies qui possédaient des différents aspects, et je les ai transportées dans des tubes d'essais contenant de la gélatine. Quelques jours après, il s'y est développé deux espèces de bactéries trouvées ordinairement dans des eaux potables, le *bacillus fluorescens liquefaciens* et le *bacillus fluorescens putidus* [1], puis quelques espèces de micro-coques et de bacilles en mélanges, et enfin une espèce décrite par Zopf et Hueppe, et nommée *bacillus janthinus*. Ce dernier forme sur la surface de la gélatine, une pellicule grise qui devient ensuite violet foncé ; il liquéfie la gélatine peu à peu. Examiné au microscope, il se présente comme un bâtonnet assez court, à mouvements vifs; il forme des zooglées enveloppées d'une substance colorée en violet.

1. *Flügge, die Microorganismen,* 1886.

Tous les microbes cités plus haut ne se trouvent pas dans l'air; les deux premiers se trouvent dans des eaux potables, mais en beaucoup plus petite quantité que dans nos cultures; le dernier, c'est-à-dire le *bacillus janthinus*, n'a encore été trouvé que dans les eaux putrides.

Je ne l'ai jamais rencontré dans les eaux de la ville de Varsovie, ni de ses environs. Il n'y en a même jamais eu de culture dans mon laboratoire. Comment donc expliquer sa présence dans le grêlon que j'ai étudié? Il me semble qu'on peut y arriver de la manière suivante, d'accord, du reste, avec les notions météorologiques en cours aujourd'hui.

Des parcelles d'eau putride ou des poussières solides empruntées à un sol marécageux ont été enlevées par le vent dans une contrée éloignée de notre ville, congelées s'il s'agit de l'eau, condensées dans la glace s'il s'agit des poussières, pendant la formation du grêlon, et rejetées ensuite sur le sol, où elles ont apporté des microbes exotiques, dans un état de conservation tout particulier et différent de celui qui préside à leurs voyages ordinaires.

Si ce raisonnement est juste, on pourrait supposer que beaucoup d'autres espèces de bactéries inoffensives, ou même morbides, peuvent être transportées par les pluies ou les grêles formées dans de pareilles circonstances, d'une contrée dans une autre, même assez éloignée.

CORRESPONDANCE

A. M. le Directeur des Annales.

Monsieur le Directeur,

M. Roux s'est occupé, dans les *Annales* (25 septembre 1887), de l'action de la lumière et de l'air sur les spores de la bactéridie du charbon. Le travail de votre savant collaborateur confirme définitivement un fait que j'ai démontré et dont la publication avait soulevé autrefois beaucoup d'incrédulité, je veux parler de la destruction assez prompte des spores du *bacillus anthracis* par la lumière du soleil.

Sur ce point, je suis heureux de me trouver d'accord avec un expérimentateur de la valeur de M. Roux. Si donc je demande la permission de placer ces lignes sous les yeux de vos lecteurs, ce n'est pas pour entamer une discussion sur ce fait capital, mais pour présenter des observations au sujet de dissidences qui existent entre M. Roux et moi sur certains points de détail.

M. Roux pense que j'établis une différence énorme entre la résistance des spores et celle du mycélium aux effets de l'insolation. Non ; dans les mêmes conditions, le mycélium ne résiste pas plus que les spores aux radiations solaires. Mais il paraît résister plus longtemps, si on l'expose au soleil dans une culture trouble, en voie d'évolution depuis un ou deux jours, tandis que les spores sont exposées en très petite quantité dans un bouillon limpide et transparent. Cette différence, je le crains bien, aura échappé à mes argumentateurs, et j'attribue la confusion au défaut de ma rédaction.

J'avais cru que les spores en suspension dans un bouillon de culture perdaient leur végétabilité au bout de deux à trois heures d'insolation. M. Roux les a vues résister pendant un temps

variable, de 29 à 54 heures, et il explique l'erreur dans laquelle je suis tombé par l'altération concomitante du bouillon de culture, qui devient lui-même impropre à la végétation des spores avant que celles-ci soient détruites.

La remarque de M. Roux est fort juste. Je m'en suis assuré. Mais il faut, à mon avis, se défendre de regarder les chiffres de M. Roux comme la mesure exacte de la résistance des spores au soleil.

Si les expérimentateurs accordaient aux chiffres une grande valeur, ils ne pourraient jamais s'entendre, car ces chiffres différeront suivant la latitude, la saison, le jour où les expériences auront été faites. L'état du ciel, si fortement instable, apporte des changements considérables dans les effets de l'insolation.

Quand il s'agit d'expériences sur l'action de la chaleur, tous les expérimentateurs peuvent se placer rigoureusement dans les mêmes conditions. Lorsque le facteur principal est le soleil, on est obligé de le prendre tel qu'il se présente. De là une variété dans les effets qui entraînera une variété non moins grande dans les résultats.

En outre, le milieu dans lequel les spores sont en suspension est un facteur contingent d'une certaine importance. Je puis en citer un remarquable exemple. M. Roux a constaté qu'il fallait de 29 à 54 heures d'insolation pour détruire les spores de la bactéridie charbonneuse dans du bouillon et en présence de l'air. J'ai observé, de mon côté, dans une expérience que j'avais faite pour répondre à une objection de M. Straus, qu'il suffisait de 12 à 16 heures, par un clair soleil de février, pour détruire des spores en suspension dans l'eau distillée.

On doit donc retenir que la spore est détruite par le soleil. Quant au temps nécessaire pour amener ce résultat, il variera suivant l'intensité de la lumière et les qualités du milieu ambiant.

M. Roux insiste particulièrement sur le rôle que joue l'oxygène dans la perte de la vitalité des spores exposées au soleil, et il arrive presque à cette conclusion que la lumière se borne à favoriser l'action de l'air. Je touche ici, au mécanisme de la destruction des microorganismes par la lumière. Je ne me propose pas de discuter cette question, sur laquelle j'ai besoin de faire de nouvelles études. Toutefois, je voudrais dire que je n'ai pas vu

dans le travail de M. Roux ni dans ceux qu'il a cités, une seule expérience décisive permettant de reléguer le soleil au second plan dans la production du phénomène.

En rappelant, monsieur le directeur, que vous avez démontré qu'il n'y pas d'oxygène en excès dans une culture de bactéridies filamenteuses, M. Roux va à l'encontre de sa thèse, car j'ai vu qu'une culture à cet état finit par être détruite après 25 à 27 heures d'insolation, résultat qui n'est pas contesté.

L'expérience qui consiste à exposer simultanément au soleil deux tubes de bouillon avec des spores, dont l'un est privé d'air, ne possède pas, je crois, la signification que lui attribue notre distingué collègue. Pour être renseigné sur la valeur respective de l'air et de la lumière comme agents de destruction, il suffit de comparer ce que deviennent deux cultures abandonnées, l'une à l'obscurité et au contact de l'air, l'autre en plein soleil. M. Roux sait aussi bien que moi que la vie durera plus d'un an dans la première, tandis qu'elle sera éteinte au bout de quelques heures dans la seconde.

Comment, après cela, ne pas attribuer à la lumière le rôle prépondérant dans la destruction des microorganismes exposés aux rayons du soleil même en présence de l'air ?

Mais je ne veux pas m'étendre plus longuement sur un sujet que je traiterai probablement après la belle saison.

Je vous remercie, monsieur le directeur, de m'avoir permis de donner à vos lecteurs des explications qui me paraissent utiles à la parfaite intelligence de mes recherches et d'échanger avec M. Roux quelques vues sur le mécanisme de l'action de la lumière.

Agréez, etc.

ARLOING.

Lyon, 6 décembre 1887.

REVUES ET ANALYSES

SUR LA VALEUR DE L'IODOFORME COMME ANTISEPTIQUE.

REVUE CRITIQUE.

Lubert. Le *Staphylococcus pyogenes aureus* et le coccus de l'ostéomyélite : Wurtbourg, 1886. — Heyn et Th. Rovsing. L'iodoforme comme antiseptique *Fortschr. d. mediz.*, 1887. — Poten. Remarques sur les recherches de Heyn et Rovsing., *Fortschr. d. Mediz.*, 1887. — Tilanus. L'iodoforme est-il un antiseptique : *Munch. Med. Wochens.*, 1887, n° 17. — De Ruyter. Sur l'iodoforme : *Langenbeck's Archiv.* XXXV. — Behring. Sur l'iodoforme et l'acétylène : *Centralbl. f. Chirurgie*, n° 20. — Binz. Sur la question de l'iodoforme : *Therapeut. Monatsh.*, 1887. — Lubbert. De l'action de l'iodoforme sur le *Staphylococcus pyogenes aureus* : *Fortschr. der Mediz.*, 1887, n° 17. — Sattler. Sur la valeur antiseptique de l'iodoforme et de l'iodol : *Fortschr. d. Mediz.*, 1887, n° 12. — Bruns et Nauwerck. Sur l'action antituberculeuse de l'iodoforme : *Therapeut. Monatsh.*, 1887, n° 5. — Baumgarten. Sur l'iodoforme comme antiparasitaire. *Berl. Klin. Wochens.*, 1887, n° 20. — Th. Rovsing. L'iodoforme a-t-il une action antituberculeuse ? *Fortschr. d. Mediz.*, 1887, n° 9. — Gottstein. La question de l'iodoforme. *Fortschr. d. Mediz.*, 1887, Annexe au n° 11. — Kronacher. L'iodoforme : et son action sur les bactéries pathogènes : *Munch. med. Wochens.*, 1887, n° 29. — Saenger. Sur l'action de l'iodoforme sur la croissance et la virulence des bacilles du charbon : *Deutsche med. Wochens.*, 1887, n° 33-34. — Schnirer. Sur l'action antiseptique de l'iodoforme : *Wien. med. Presse*, 1887. — A. Kunz. Sur action de l'iodoforme sur les organismes infectieux : *Ziegler's Beitrage*, Iéna, 1887. — Neisser. Sur l'action antibactérienne de l'iodoforme : *Virchow's Archiv.*, 1887.

La tyrannie des mots n'est pas moins funeste en science qu'en littérature et dans la vie usuelle. Quand une expression mal définie a réussi à pénétrer dans le langage courant, elle y devient sûrement la source d'un flot ininterrompu de discussions et de mécomptes. Tel a été le sort du mot *antiseptique*. Le médecin, le malade, l'hygiéniste, l'homme du monde, le savant, y attachent des sens fort divers, et quand ils en parlent entre eux, il n'y a pas à s'étonner qu'ils ne puissent s'entendre.

Le savant qui travaille dans son laboratoire, sur des matières putrescibles enfermées dans des vases de verre, attachera le sens d'antiseptique aux substances dont l'addition dans ces liqueurs y empêchera l'apparition des microbes. L'expérience lui apprend bien vite à ne pas s'en tenir à cette notion simple, en lui prouvant qu'il n'y a guère de corps capables d'*empê-*

cher d'une façon absolue l'apparition des ferments. Presque tous les antiseptiques connus, lorsqu'on les emploie à des doses acceptables et pratiques, retardent plus ou moins cette première apparition, mais ne la suppriment pas.

Première déception. Mais au moins un antiseptique déterminé, à une dose déterminée toujours la même, agit-il d'une façon toujours identique, de façon à permettre de définir cet antiseptique par un nom et par un chiffre, puisque le nom seul est insuffisant? Point du tout, j'ai montré [1], en 1883, qu'il fallait faire entrer dans cette définition un certain nombre de conditions qui vont l'allonger : la nature du liquide organique qu'on veut maintenir stérile, sa réaction acide ou alcaline, sa composition centésimale, la température à laquelle on le conserve, l'espèce de microbes contre laquelle on veut le protéger ; l'état de la semence, qui ne peut être indifféremment jeune ou vieille, formée de spores ou d'adultes ; la quantité de semence, car il faut proportionner dans une certaine mesure les moyens de défense au nombre des ennemis. Est-ce tout? Pas encore, car dans un mémoire intéressant, publié dans ces *Annales*, M. Kossiakoff nous a montré que les microbes et les antiseptiques s'habituaient en quelque sorte les uns aux autres et arrivaient à une tolérance mutuelle. Les qualités héréditaires du microbe ont donc aussi un rôle.

Nous n'en sommes encore qu'à des cultures dans des vases inertes, et nous ne sommes pas sortis du laboratoire. Si nous entrons dans la salle d'hôpital, nous allons bientôt rencontrer bien d'autres exigences qui se résument en ceci : respecter les propriétés des tissus dans lesquels on essaye l'action de l'antiseptique. De là toute une série de conditions nouvelles qui entrent en jeu, en même temps que s'effacent ou disparaissent les moyens de réaliser quelques-unes des conditions anciennes, car s'il nous est possible, à la rigueur, de bien savoir ce que nous mettons dans nos vases de verre, il est impossible de dire quelles conditions de milieu un antiseptique va rencontrer dans un être vivant.

Pourtant, dans le dédale inextricable qui se présente à nous, nous avons trouvé un fil conducteur, c'est que les cellules vivantes envahies par un microbe sont en quelque sorte devenues un antiseptique pour ce microbe, qu'elles luttent contre lui, et j'ai été, je crois, le premier à montrer de quelles circonstances, infinitésimales en apparence, pouvait dépendre la défaite ou la victoire de l'être vivant. Nous avons donc un auxiliaire dans l'organisme dont nous tentons la médication antiseptique, et à la condition de bien choisir et d'arriver à temps, au moment où la lutte commencée est encore indécise, nous n'aurons pas besoin d'employer notre antiseptique, pour en faire un moyen de guérison, à des doses aussi considérables que celles qui seraient nécessaires pour arrêter l'évolution du microbe dans un milieu inerte, de même composition ou à peu près que les liquides du tissu vivant qu'il a envahi.

Un médecin a le droit, comme le fait M. Schnirer dans un des mémoires

1. *Microbiologie*, p. 818.
2. *Annales de l'Institut Pasteur*, p. 465.

cités dans la bibliographie de cet article, d'appeler antiseptiques uniquement « les substances capables d'empêcher l'action, dans le corps des animaux et de l'homme, des microbes qui interviennent dans les maladies ». Toutes les définitions sont bonnes, quand elles sont claires et acceptées de tous. Celle-ci a l'avantage de porter et de maintenir exclusivement la question sur le terrain pathologique. Avec elle, la dose efficace d'un antiseptique sera d'ordinaire, nous venons de le voir, inférieure à ce qu'elle serait s'il s'agissait d'un vase inerte. Mais si elle définit autrement l'antiseptique, elle ne le définit pas mieux, elle laisse tout aussi confuses les conditions dont dépend l'action observée. C'est une pure définition de mots, ce n'est pas une définition de choses.

Je n'ai fait intervenir, dans tout ce qui précède, que l'action de l'antiseptique sur la cellule vivante. Si je voulais être, non pas complet, mais plus complet, il faudrait encore envisager l'action de l'antiseptique sur les matériaux nutritifs ou les matériaux d'élimination de la cellule. Il est des substances qui agissent sur les liquides digestifs que les cellules sécrètent pour se préparer des aliments assimilables, et que j'ai appelées *paralysants des diastases* dans ma microbiologie. D'autre part, il est peut-être bon de rappeler, au moment où il est tant question des antiseptiques qui agissent en détruisant chimiquement les ptomaïnes sécrétées par les microbes, que le premier exemple de ce fait a été fourni par M. Raulin [1], lorsqu'il a montré que le fer n'était pas pour l'*Aspergillus niger* un élément physiologique, et qu'il lui servait de contrepoison contre une de ses sécrétions. Mais ce qui précède nous suffit pour conclure que la question des antiseptiques est une question extrêmement compliquée, qu'on ne résoudra jamais tant qu'on ne séparera pas minutieusement, par l'expérience, les diverses influences capables d'entrer en jeu. Tant qu'on ne prendra pas ce parti, tout ce qu'on écrira sera, ou à peu près, écrit en pure perte.

Si ces considérations sont vraies en général, combien ne le seront-elles pas davantage pour un antiseptique tel que l'iodoforme. Il était difficile de trouver un corps dont l'étude fût plus difficile et plus ingrate. Il est solide, insoluble dans l'eau, et point volatil. Il ne peut par conséquent agir à distance, ni pénétrer partout où on lui demande d'exercer son action. Il peut toutefois se dissoudre dans les matières grasses, qu'il rencontrera ici et non pas là, quand on le fera pénétrer dans les tissus vivants. Nouvelle cause d'incertitude dans l'explication des résultats. Quand il est en solution dans une matière grasse, il peut se décomposer s'il est soumis à l'action de la lumière, ou bien à celle des microbes, ou même sous l'action des tissus vivants, et donner de l'iode, qui lui-même peut agir à la fois comme antiseptique ou comme oxydant. On aura donc tantôt de l'iode, tantôt pas; tantôt cet iode agira sur les microbes, tantôt il agira chimiquement sur les éléments voisins. S'il rencontre un liquide alcalin, il redeviendra inactif à l'état d'iodure. S'il rencontre de l'albumine, il contractera avec elle une combinaison mal connue, mais qui le rendra inoffensif. Comment se débrouiller et asseoir une conclusion, au milieu d'actions si contingentes? Il

1. J. Raulin, *Annales des sc. naturelles*, 1870.

ne faut pas s'étonner si les mémoires écrits sur ce sujet depuis un an se contredisent les uns les autres, et si l'esprit public s'est réfugié dans le scepticisme en entendant tant d'assertions contradictoires. Quant aux chirurgiens, ils continuent à se servir de l'iodoforme et même ils manifestent un goût de plus en plus vif pour l'iodol, sans vouloir davantage écouter les savants qui leur disent que l'un est presque aussi inutile que l'autre.

N'y a-t-il donc rien à tirer de la multitude de travaux accumulés autour de cette question? Rien en apparence si on compte les suffrages, car il y en a à peu près autant dans un sens que dans l'autre, mais on peut en tirer quelque chose si on les pèse, et si on élimine tous les résultats qui, pour une raison ou pour une autre, sont entachés de l'une des causes d'illusion ou d'erreur que nous avons relevées plus haut. C'est ce que je voudrais essayer de montrer, non pas en examinant individuellement chacun des mémoires, ce qui serait long et fastidieux, mais en étudiant séparément chacune des questions qui s'y trouvent traitées, mêlées, et trop souvent confondues.

Il est d'abord un point sur lequel ils sont à peu près tous d'accord, c'est que la valeur de l'iodoforme comme antiseptique est très médiocre ou même nulle, tant qu'il s'agit de cultures sur les milieux inertes. Il n'est pas un des microbes étudiés, et ils sont nombreux comme on va le voir, qui ne puisse se développer sur de la gélatine ou de la gélose nutritives saupoudrées d'iodoforme, ou même mélangées d'autant d'iodoforme qu'il peut en rester en suspension, quand on refroidit rapidement le milieu gélatineux où on l'a introduit. L'iodoforme peut même servir à peupler un milieu stérilisé en y apportant des germes, et il a été traité de corps dangereux, à ce point de vue, par des savants qui poussent évidemment à l'extrême la logique expérimentale.

Ce qu'il y a de sûr, c'est qu'il ne ressemble que de très loin au bichlorure de mercure, auquel on se rapporte instinctivement quand on cherche à donner un corps à la notion d'antiseptique. Mais le calomel, qui est aussi un sel de mercure, est presque aussi inactif que l'iodoforme, parce que tous deux sont insolubles. Pour étudier les propriétés antiseptiques de l'iodoforme, il faut évidemment le prendre sous une forme qui lui permette de pénétrer dans le protoplasma, et, s'il s'y précipite, de se précipiter en poudre assez ténue pour que l'extrême division compense dans une certaine mesure les effets de l'insolubilité. C'est ce qui arrive par exemple avec la solution éthéro-alcoolique d'iodoforme étudiée par de Ruyter, qui pénètre plus facilement les tissus qu'une dissolution dans l'éther, et y abandonne, au contact de l'eau qui les imprègne, un dépôt fin d'iodoforme qui se décompose en iode et en autres produits iodés. Au bout d'une minute et demie de séjour dans cette liqueur, les spores et les bacilles du charbon, et divers staphylococcus deviennent incapables de se reproduire. Après 30 secondes de contact avec cette solution, la gélatine, la gélose, le sérum du sang, les pommes de terre cessent d'être des terrains de culture. Le *Micrococcus prodigiosus* résiste pourtant mieux que les autres. On arrive au même résultat en faisant agir la liqueur après ensemencement préalable. Ici, le bacille du pus vert a résisté quelquefois. Enfin l'inoculation à un animal de fils char-

gés de bacilles du charbon ou de fragments d'organes charbonneux est restée sans résultat, quand on avait fait prendre à la matière un bain de durée convenable dans la liqueur éthéro-alcoolique. Quand on ne faisait agir cette liqueur dans la blessure qu'après y avoir inoculé les bactéries, les animaux mouraient, mais plus tard que les animaux de contrôle.

L'iodoforme est donc un antiseptique lorsqu'on le met en situation d'agir comme tel. Mais s'il en est ainsi, il doit rester quelque trace de cette propriété, même quand on l'emploie à l'état solide, car il est impossible qu'il ne se dissolve pas un peu dans les milieux de réactions si diverses que les microbes exigent ou transforment. Le tout est de trouver des microbes plus sensibles à son action que d'autres, car la question d'espèce de microbes, que nous avons visée plus haut, revient tout naturellement ici.

Heyn et Thorkild Rovsing, auxquels revient le mérite, avec Lubbert, d'avoir ouvert le feu sur cette question, ont opéré avec des mucédinées mal définies, et des cultures pures de *Staphylococcus pyogenes aureus*, de *Pneumococcus*, de *bacillus subtilis* et du microcoque du pus de rat. Aucun de ces microbes ne paraît s'apercevoir de la présence de l'iodoforme dans les milieux de culture. Tilanus (v. ces *Annales*, p. 253) a ajouté à cette liste un *Micrococcus putridus* assez mal défini. Mais de Ruyter, qui a opéré avec le *Bacillus anthracis*, les bacilles de la septicémie du lapin et de la souris, le microbe du choléra des poules, les *Staphylococcus aureus* et *albus*, le *Micrococcus tetragenus*, le vibrion septique de Pasteur, le bacille du pus vert et le *Micrococcus prodigiosus*, a trouvé que tous ces microbes, sauf les deux derniers, croissaient plus lentement que dans les cultures de contrôle, quand on les ensemençait mêlés avec de l'iodoforme sur les pommes de terre, la gélatine, la gélose et le sérum. Les différences ne sont pas grandes, mais elles suffisent. On ne saurait attendre beaucoup de l'action antiseptique d'une substance qui se dissout si difficilement.

Sattler, qui a opéré avec le *Staphylococcus pyogenes aureus et albus*, avec les *Micrococcus cereus* et *flavus*, de Passet, avec le *bacille de la diphthérie* de Lœffler, et d'autres microbes, a même trouvé des modes de traitement des semences dans lesquels l'iodoforme leur a enlevé leur faculté de développement. Ses résultats, il est vrai, ne sont pas constants, et il est inutile d'entrer dans le détail de ses expériences. Il nous suffit d'en signaler la signification générale.

Cette signification est encore plus nette dans le tout récent et bon travail de Neisser sur le même sujet. C'est lui qui semble avoir eu le plus conscience du soin délicat avec lequel il faut aborder ces questions. Il a opéré avec des espèces très diverses, parmi lesquelles je relève, comme différentes de celles des auteurs précédents, le *Bacillus pseudo pneumonicus*, de Passet, le *Protecus vulgaris* de Hauser, le *Bacillus pyocyanus*, le *Bacillus cavicida*, le bacille du choléra asiatique et celui de Finckler-Prior. Sur les quinze espèces qu'il a étudiées, il y en a une qui s'est montrée très sensible à l'action de l'iodoforme, c'est le bacille du choléra, qui était tué dans presque tous les cas, là où les autres résistaient très bien. Cependant, aucun microbe ne sortait absolument intact de ces cultures en présence de l'iodoforme, tous

en emportèrent un certain degré d'affaiblissement. C'est à quoi on avait le droit de s'attendre.

Dans le même travail de Neisser, nous trouvons en outre des exemples de cette influence des milieux de culture que nous visions en commençant. Dans la gélatine iodoformée, le bacille de Finckler-Prior résiste beaucoup plus que le bacille en virgule, qui est tué en quelques heures. Dans le lait iodoformé, ces deux bacilles se comportent de la même façon et sont tués tous deux, mais au bout d'un temps assez long. On pourrait multiplier ces exemples.

Nous voyons donc, en somme, apparaître peu à peu une conclusion assez nette, c'est que les chirurgiens n'ont pas autant tort qu'on pourrait le croire au point de vue théorique, de croire aux propriétés antiseptiques d'une substance qu'ils estiment tant dans leur pratique. Et nous n'avons encore visé qu'une face de la question en prenant l'iodoforme en bloc, et en ne tenant aucun compte des produits de décomposition qu'il peut fournir. Il se détruit peu à peu à l'air et à la lumière. Il pourra donc se comporter tout autrement dans les plaies superficielles que sous bandage ou dans l'épaisseur des tissus. Il se dissout dans les matières grasses, et ces dissolutions brunissent vite au soleil par suite d'un dépôt d'iode, pendant qu'elles restent incolores et limpides à l'obscurité. Nouvelle cause de différences dans l'action. Enfin une curieuse expérience de de Ruyter montre un nouveau mode d'action possible : en mettant dans un dialyseur flottant sur de l'eau distillée du pus mêlé d'iodoforme, on a trouvé de l'iode dialysé après trois jours. Il n'y en avait pas quand on remplaçait le pus par du sérum du sang. Mais en ensemençant dans ce sérum du *Staphylococcus aureus*, l'eau de dialyse se chargeait à nouveau d'iode. On voit quelles combinaisons variées d'action peuvent se résumer dans le mot d'antiseptique, et combien on pose mal la question en se demandant si un corps comme l'iodoforme possède ou non cette propriété. Il l'aura dans un cas et pas dans l'autre.

Il y a une dernière face de la question que nous devons signaler avant de quitter notre étude sur les milieux artificiels de culure. C'est celle que vise une expérience de de Ruyter, qui semble en somme avoir apporté sur ce ce sujet les documents les plus nets et les plus précis. Nous venons de voir une relation expérimentale s'établir entre la décomposition de l'iodoforme et le développement du staphylococcus dans le pus ou dans le sérum. Voyant ce pus rester inodore, de Ruyter a pensé que peut être les ptomaïnes contractaient avec l'iodoforme une combinaison dans laquelle les deux corps se détruisaient. La liaison d'idées m'échappe absolument. Je ne sache pas qu'il existe entre la production des odeurs putrides et les ptomaïnes d'autre relation que celle de l'étymologie du mot ptomaïne, qui venant de *ptoma*, cadavre, réveille l'idée d'un corps désagréablement odorant. Encore un exemple de la tyrannie des mots mal venus. Mais peu importe le chemin si on arrive. Dans l'espèce, en additionnant d'iodoforme une solution de ptomaïne obtenue au moyen du pus, de Ruyter a vu de l'iode se former. L'iode peut donc agir sur les ptomaïnes pour les rendre inoffensives; et nous voilà tout prêts maintenant à aborder l'action de ce corps comme antiseptique chez les êtres vivants.

Ici, nous pouvons abréger davantage, car nous avons le droit de laisser de côté toute une série d'expériences dont l'insuccès n'est pas problématique avec ce que nous savons déjà. Ce sont toutes celles dans lesquelles on a appliqué à la surface de plaies ouvertes, ou inséré dans des poches sous-cutanées des mélanges de microbes et d'iodoforme, pour voir ce que devenaient les premiers. Il est clair que protégés par l'insolubilité de l'iodoforme contre son action, ils avaient, en plus que dans un milieu inerte, la chance de trouver çà et là une anfractuosité où ils pouvaient pulluler en liberté, ou une voie d'absorption et de pénétration qui les éloignait de l'antiseptique. D'accord, dira-t-on, ces conditions d'expérience sont mauvaises au point de vue théorique, mais elles sont celles de la pratique chirurgicale. On a beau jeu à faire remarquer que non, et de Ruyter n'y a pas manqué : jamais, dans la pratique, il n'y a dans la blessure la quantité de germes pathogènes qu'on fait entrer dans ces inoculations expérimentales.

On a aussi le droit de chicaner sur la qualité. Beaucoup d'expérimentateurs ont opéré par exemple avec le *bacillus anthracis*. Pourquoi prendre un microbe si virulent, avec lequel on risque d'avoir affaire tantôt à des spores, tantôt à des bacilles qui ne se comportent pas de la même façon. Sont-ce là, en outre, les conditions usuelles de la pratique? Ce choix ne serait sans inconvénient que si l'auteur, et à son défaut le lecteur, ne généralisait pas, et n'étendait pas à d'autres microbes l'opinion faite par l'étude de l'iodoforme sur la bactéridie.

Au total, essayé chez les êtres vivants comme dans des milieux inertes, l'iodoforme se révèle comme un antiseptique médiocre. Mais si faible que soit sa puissance sous ce rapport, il doit, si les idées que nous avons développées au commencement de cet article sont exactes, pouvoir la manifester plus aisément en présence des tissus vivants que dans un vase inerte. Les animaux traités par des microbes additionnés d'iodoforme doivent malgré tout, [malgré l'incertitude évidente du procédé expérimental, mourir plus lentement que les animaux de contrôle. C'est en effet ce qu'ont observé de Ruyter, Baumgarten et beaucoup d'autres savants. Je sais bien que Baumgarten attribue ce retard à ce que l'iodoforme doit d'abord se dissoudre partiellement dans les liquides des tissus, pour permettre aux spores qu'il porte de venir au contact des cellules, mais n'est-il pas évident que ce contact est assuré dès l'origine par suite de l'extrême division de l'iodoforme et de la semence. Il y a donc une action légère, mais sûre, de l'iodoforme solide sur les microbes qu'il a convoyés dans l'organisme.

Avec des espèces moins pathogènes, les effets de l'iodoforme dans les tissus devront être plus marqués. C'est ainsi que Kunz, opérant sur des bactéries de la putréfaction, a vu que l'iodoforme en poudre, qui ne gêne pas leur développement dans les milieux de culture, l'arrête dans des inoculations sous-cutanées, où elles poussent pourtant quand on les y introduit sans iodoforme.

Si c'est en outre, ici comme dans des vases inertes, l'insolubilité de l'iodoforme qui le rend inactif, on doit s'attendre à le trouver plus actif en le rendant soluble. Il y a un moyen pour cela, c'est de le faire pénétrer à l'avance dans la poche d'inoculation. Il y rencontre des corps gras qui le

dissolvent et peuvent le décomposer, sous l'action des tissus vivants, comme ils le font sous l'action de la lumière. Sænger a, en effet, observé qu'en donnant à l'introduction de l'iodoforme une demi-heure d'avance sur l'inoculation du charbon, les souris inoculées restaient vivantes, tandis qu'elles mouraient toutes quand on mettait l'iodoforme seulement un quart d'heure après l'inoculation du charbon. Cette action de l'iodoforme est, du reste, purement locale, car on peut faire subir à la souris une violente intoxication par l'iodoforme et l'inoculer du charbon à cet état, sans la protéger contre la bactéridie.

C'est encore à une demi-solubilisation de l'iodoforme qu'ont eu recours Bruns et Nauwerk lorsqu'ils ont essayé de traiter les abcès froids tuberculeux, préalablement vidés, par l'injection d'une émulsion de 10 grammes d'iodoforme dans 100 grammes d'un mélange à parties égales d'alcool et de glycérine. Il est difficile de se prononcer sur les cas de « guérison » qu'ils signalent comme conséquence de cette injection, mais il n'en semble pas moins qu'ils ont le droit de tirer leur conclusion « que l'iodoforme a une action locale antituberculeuse ».

Nous avons enfin à signaler un dernier point, qui, lui, est également lié à la culture en dedans et en dehors de l'organisme. Ne peut-il pas résulter de la culture des microbes dans des milieux iodoformés des variations de virulence? Sænger a constaté en effet que le bacille du charbon pousse sur de la gélatine iodoformée, mais y subit une dégénérescence protoplasmique analogue à celle qu'on lui trouve dans les milieux peu favorables, et perd la propriété de se rajeunir dans une nouvelle culture sur gélatine. Corrélativement, il a vu des souris inoculées avec ces cultures dans la gélatine iodoformée, mourir du charbon, mais avec de longs retards (4 à 5 jours) par rapport aux souris de contrôle, quand la culture n'avait pas plus de 5 jours. Quand elle était plus vieille, elle ne tuait plus les souris. Neisser est arrivé à des résultats analogues.

Concluons, en résumé, que l'iodoforme est un antiseptique quand il est en solution, et que si tous les travaux dont il a été l'objet ne se prononcent pas dans ce sens, c'est que quelques-uns ont négligé de poser la question de façon à pouvoir comprendre la réponse de l'expérience. Il nous resterait à étudier une autre face de la question de cet antiseptique, celle de son action sur les cellules des tissus, du secours momentané ou durable qu'il leur prête pour résister à l'attaque des microbes. Il est sûr que la production lente d'iode sur les surfaces tapissées d'iodoforme, soit sous l'influence de la lumière, soit sous celle de la vie des tissus, soit encore, comme le prouve Behring et comme le confirme Neisser, sous l'influence des dégagements gazeux produits par les microbes, peut exercer une action favorable sur la marche de la cicatrisation. On a aussi invoqué l'effet de la coagulation plus rapide des suintements. Mais là, il ne s'agit plus de microbiologie, et le seul point qui serait de notre domaine, l'action de l'antiseptique sur les tissus vivants,

1. L'*Étiologie de l'Érysipèle*. Berlin, 1883.
2. *Centralblatt für med. Wissenschaft.*, 1884.
3. *Tagblatt der 59 Versamml. deutsch. Naturf.*, 1886, p. 145.

est encore trop peu connu. Tout ce que nous savons sur ce sujet, et le travail de M. Roux dans ce même numéro des *Annales* ne peut que nous confirmer dans cette idée, c'est que nous ne savons pas grand'chose, et que nous avons beaucoup à apprendre.

Dx.

Emmerich. La guérison du charbon (*Archiv. für Hygiene*, VI, 1887, p. 442-501). — R. Emmerich et E. di Mattei. Destruction du bacille charbonneux dans l'organisme (*Fortschr. der Medizin*, n° 20, 1887). — D. Pawlowsky. Sur le traitement du charbon par d'autres bactéries et la manière dont la bactérie charbonneuse se comporte dans l'organisme (*Virchow's Archiv*, t. CVIII, 1887, p. 494-521).

Il y a quelques années, Fehleisen eut l'occasion d'observer une guérison de lupus à la suite d'un érysipèle donné artificiellement au malade, après inoculation du microbe de cette dernière maladie. Quelque temps après, Cantani publia un cas de guérison, ou pour mieux dire d'amélioration notable dans l'état d'un phtisique, par suite de l'inhalation prolongée de *Bacterium termo*. Ces expériences, surtout celles de Cantani, qui définissait très incomplètement l'espèce de microbe qui lui servait à « guérir » la tuberculose, furent accueillies avec peu de confiance; elles restèrent isolées, jusqu'au moment où Emmerich attira de nouveau l'attention sur des faits analogues par des expériences plus précises, qui lui montrèrent l'action exercée sur un microbe pathogène par un autre microbe se développant en même temps que lui dans un organisme animal.

Il dut au hasard la première idée de ses expériences. Il avait inoculé de l'érysipèle à un cobaye qui résista à l'inoculation : ce même cobaye fut inoculé, dix jours plus tard, avec une culture virulente d'un microbe trouvé dans de la terre de jardin. Emmerich fut très frappé de voir que la mort de l'animal se produisit avec un retard très marqué, et l'examen des différents organes ne permit de retrouver que le microbe de l'érysipèle, et pas la moindre trace du microbe inoculé en deuxième lieu lequel d'ordinaire, se rencontrait en abondance dans tous les tissus. Emmerich eut l'idée de rapprocher ces deux faits, de les répéter et de les reprendre plus méthodiquement avec une bactérie mieux connue, la bactéridie charbonneuse. Il publia une première note, dans laquelle il annonçait la possibilité de rendre inoffensive l'inoculation du charbon virulent en la faisant précéder, de 2 à 15 jours auparavant, de l'injection intra-veineuse du microbe de l'érysipèle en quantité notable. Sur 9 lapins ainsi traités, 7 restèrent vivants; les 2 autres moururent, et l'on ne put retrouver dans leurs tissus que du microbe de l'érysipèle. Neuf animaux témoins avaient tous succombé du charbon dans le temps normal. Dans une deuxième expérience, où l'inoculation du charbon précéda notablement celle de l'érysipèle, sur 10 lapins, 6 restèrent vivants.

Peu de temps après ces expériences, M. Pawlowsky, sur les conseils du professeur Virchow son maître, entreprit de les vérifier. Il fut moins heureux qu'Emmerich. Il inocula le microbe de l'érysipèle par injection intra-

veineuse, soit avant l'inoculation charbonneuse, soit en même temps qu'elle. Aucun de ses animaux ne survécut. Tous moururent de l'érysipèle. Renonçant alors à ces inoculations intraveineuses, qui entre ses mains se montraient mortelles, il essaya de l'inoculation simultanée des deux microbes sous la peau. Cette fois, le résultat fut plus favorable, 5 animaux sur 7 survécurent : toutefois, ils ne purent résister à une deuxième inoculation charbonneuse. Ils n'avaient donc pas conquis l'immunité contre le charbon. Dans quel état étaient-ils vis-à-vis de l'érysipèle? C'est ce qu'il eût été intéressant peut-être de rechercher.

Dans le même ordre d'idées, M. Pawlowski fut conduit à essayer l'effet de l'inoculation de microbes inoffensifs, tels que le *Bacillus prodigiosus*.

Dix lapins inoculés du charbon reçurent à deux reprises, 2 heures et 24 heures après cette inoculation, une injection sous-cutanée de ce bacille, faite tout autour du point où avait été pratiquée l'inoculation charbonneuse. Huit d'entre eux survécurent, après formation chez chacun d'eux d'une quantité notable de pus qui ne s'était pas produite chez les 2 lapins qui avaient succombé. Avec le *Staphylococcus aureus*, la production du pus fut encore plus considérable dans les mêmes conditions, et aucun des animaux inoculés ne succomba. Dans les deux cas, aucun des animaux ne résista à une deuxième inoculation charbonneuse, et l'injection intra-veineuse ne donna que des résultats négatifs.

L'injection intra-veineuse ne réussit jusqu'à un certain point qu'avec le pneumocoque de Friedlænder, qui permit de sauver 2 animaux sur 8, tandis que l'inoculation sous-cutanée du pneumocoque, suivant même de 3 à 4 heures celle du charbon, n'amena la mort d'aucun des animaux inoculés. Ajoutons que, dans toutes ces expériences, la mort des animaux était retardée parfois de 1 à 15 jours.

A ces expériences, en désaccord avec celles d'Emmerich, bien que faites dans des conditions sensiblement différentes, M. Emmerich répond en faisant des objections qui ne semblent pas très légitimes. Ainsi, il soulève des difficultés sur le nombre des microbes injectés par M. Pawlowsky, nombre qu'il juge très inférieur au sien. Toutes ces numérations semblent bien problématiques, et il paraît difficile de trouver là la cause des différents effets observés. De plus, au dire de M. Emmerich, les cultures de M. Pawlowsky étaient très anciennes, par suite très atténuées, tandis que les siennes avaient été constamment rajeunies, par un passage fréquent à travers des animaux, souris ou lapins. Or, ces deux conditions, virulence et grande quantité, sont nécessaires pour amener de bons résultats. L'injection de 1^{cc} de culture par demi-kilo du poids du lapin est d'ordinaire sans danger. Mais si les cultures de M. Pawlowsky étaient atténuées, comment se fait-il qu'elles donnaient la mort par inoculation intra-veineuse? Enfin, dit encore M. Emmerich, l'inoculation sous-cutanée n'est pas une bonne condition de succès, car le microbe de l'érysipèle est surtout un microbe périphérique, et pénètre difficilement dans les organes internes où se rendent aussitôt les bactéries du charbon ou les pneumocoques. Cette dernière circonstance explique les résultats favorables obtenus par M. Pawlowsky avec ce dernier organisme.

M. Emerich s'assura, par plusieurs expériences sur des animaux inoculés 2 à 3 jours auparavant avec de l'érysipèle, par injection intra-veineuse, de la disparition rapide de la bactérie charbonneuse dans leurs tissus, peu de temps après son inoculation. Dans deux expériences, il fut impossible d'en trouver, 17 et 48 heures après, bien que les bactéridies charbonneuses eussent été inoculées en masse énorme (1 à 3 cent. cubes). Elles semblent être détruites sur place et ne pas pénétrer dans le sang, ni dans les organes profonds. Six heures après l'inoculation, on les trouve en petit nombre dans les environs immédiats du point d'inoculation, en pleine régression et à demi détruites, sans qu'il y ait eu formation d'œdème.

Tels sont les faits publiés récemment sur cette intéressante question de la bactériothérapie. Ces faits ont donné lieu à des interprétations différentes. Pour M. Pawlowsky, l'inoculation d'une bactérie autre que celle du charbon a pour effet d'exalter « l'énergie fonctionnelle des phagocytes » et d'amener la destruction plus rapide des bactéridies. Les macrophages de la rate en renferment ; ailleurs ce sont les phagocytes en général qui sont chargés de leur destruction.

Il faut d'ailleurs rejeter toute idée d'influence directe d'un microbe sur l'autre, puisqu'en dehors de l'organisme, cultivés ensemble dans le sang par exemple, ils restent vivants tous deux sans que leur développement paraisse gêné : ce sont donc les cellules de l'organisme qui jouent le principal rôle dans cette disparition du microbe pathogène.

Pour M. Emmerich « les phagocytes ne jouent aucun rôle ; ils sont plutôt « capables d'englober les bacilles déjà morts et de les expulser de « l'organisme. » La destruction des bacilles serait due à une action chimique, à une « action toxique, engendrée par les cellules. » Les cellules d'un animal à qui l'on a conféré l'immunité vaccinale contre une maladie « produisent constamment une substance qui tue les microbes. » L'inoculation du vaccin peut être comparée dans ses effets à la production, sur certaines feuilles, des galles par piqûres d'un insecte. A ce compte, la mort d'un animal, après inoculation d'un microbe virulent, serait due non pas à ce microbe, mais à la production d'une substance toxique sécrétée, sous son influence, par les cellules animales. La vaccination changerait cette substance toxique et, la rendant inoffensive pour l'organisme, ne la ferait nuisible que pour le microbe.

On voit que les faits énoncés par M. Emmerich valent mieux que ses interprétations qui sont basées sur des hypothèses quelque peu hasardées. En tout cas les faits demeurent : il est à désirer que M. Emmerich en fasse connaître de nouveaux, comme il semble le promettre, en s'adressant non plus au charbon, mais au rouget du porc qu'il a également étudié.

E. WASSERZUG.

A. MAFFUCCI. Contribution expérimentale à la pathologie des infections dans la vie embryonnaire. *Rivista Internaz.*, 1887.

De nombreuses recherches expérimentales, faites sur les mammifères, ont établi aujourd'hui, d'une façon certaine, la possibilité du passage de mi-

crobes pathogènes de la mère au fœtus. Mais dans ces expériences on provoque presque toujours simultanément la mort rapide de la mère et du fœtus; il en résulte que nous possédons fort peu de documents sur la façon dont les maladies infectieuses peuvent évoluer chez le fœtus. M. Maffucci a essayé de combler cette lacune, et dans ce but il a eu l'idée d'inoculer à des œufs de poule divers microbes pathogènes et de rechercher les effets de ces inoculations sur l'embryon. Ces expériences ont été faites avec le microbe du choléra des poules, le *Pneumococcus* de Friedlaender et le *Bacillus anthracis*.

Les œufs de poule étaient lavés préalablement avec une solution de 2 pour 1000 de sublimé; la coquille était perforée, à l'aide d'un petit trépan flambé, au pôle opposé à la chambre à air; puis, à l'aide d'une seringue stérilisée, on injectait dans l'albumine, en évitant de blesser le jaune, une certaine quantité d'une culture de microbe dans du bouillon. Le trou de la coquille était immédiatement refermé à l'aide de cire à cacheter, et les œufs soumis soit à l'incubation de la poule, soit à celle d'une étuve de d'Arsonval, réglée à 39°; dans ce dernier cas, on avait soin de les retourner une fois par jour. Des œufs non inoculés servaient de témoins.

Un certain nombre de ces œufs inoculés périssaient, à divers moments de l'incubation et en nombre plus grand que les œufs laissés intacts, ou que ceux qui avaient été inoculés, par comparaison, avec du bouillon simple, sans microbes. Les expériences d'inoculation avec le microbe du choléra des poules ont donné les résultats les plus intéressants. Sur les œufs ainsi inoculés, ouverts à divers moments de l'incubation (du 2e au 20e j.) et dans lesquels l'embryon fut trouvé vivant, l'auteur s'assura que les microbes du choléra des poules, déposés dans l'albumine, n'avaient pas proliféré d'une façon appréciable; ils n'avaient pas cependant cessé de vivre, car en semant des parcelles de cette albumine dans de la gélatine, on constatait la culture caractéristique; l'inoculation de cette albumine à des poules adultes ou à des lapins les faisait périr du choléra. Le sang et les organes de l'embryon vivant, ainsi qu'on pouvait s'en assurer par l'inoculation et par la culture, contenaient le microbe pathogène, mais en très petite quantité, et atténué dans une certaine mesure, dans la pensée de l'auteur, à en juger par la lenteur du développement des cultures et le retard de la mort chez les animaux inoculés.

En revanche, dans les œufs où l'embryon était trouvé mort, à quelque période que ce fût de l'incubation, le microbe avait abondamment pullulé dans l'albumine; il se trouvait aussi en abondance et régulièrement dans le sang et dans les organes de l'embryon. Cette pénétration du microbe dans l'intérieur de l'embryon n'était pas un phénomène *post mortem;* elle s'était effectuée pendant la vie, probablement par l'aire vasculaire, peut-être aussi par l'eau de l'amnios déglutie par l'embryon; en effet, du sang puisé sur les embryons extraits vivants de l'œuf donna des cultures fécondes.

Six œufs inoculés avec de la culture de choléra des poules arrivèrent à éclosion et donnèrent des poussins vivants. Le premier de ces poussins mourut au bout de quelques heures; le sang du cœur, semé dans de la gélatine, donna une culture féconde. Le second mourut au bout de 72 heures;

un lapin inoculé avec du sang puisé dans le cœur de ce poussin mourut du choléra. Un troisième poussin mourut au bout de 24 heures, et un fragment de son foie, inoculé à une poule, la fit périr également du choléra.

Les trois autres poussins survécurent ; l'un fut tué au bout de 7 jours ; le sang semé dans de la gélatine demeura stérile. Et cependant on ne pouvait mettre en doute que l'œuf d'où provenait ce poussin n'ait été infecté par le microbe du choléra, car au moment de l'éclosion, les restes de l'albumine avaient été inoculés à une poule qui succomba au choléra type.

Les deux autres poussins, arrivés à l'âge de 15 jours, furent inoculés avec de la culture du choléra des poules; ils succombèrent à la maladie régulière; l'inoculation de l'œuf ne leur avait donc pas conféré l'immunité.

L'auteur conclut de ces expériences que l'embryon vivant entrave la culture du microbe du choléra des poules dans l'albumine ainsi que dans le ses propres tissus. L'embryon du poulet jouit donc d'une plus grande résistance au choléra des poules que l'animal adulte.

Les expériences faites avec le pneumococcus de Friedlænder donnèrent des résultats diamétralement opposés ; ce microbe n'est pas pathogène pour la poule adulte non plus que pour les jeunes poulets; au contraire, inoculé dans l'albumine de l'œuf, il s'y cultive ainsi que dans l'organisme de l'embryon qu'il fait périr. Ici donc, l'embryon présente une réceptivité plus grande que l'animal adulte (qui est réfractaire).

L'auteur s'assure à nouveau de ce fait qu'il avait déjà annoncé l'année dernière, que l'embryon du poulet n'offre aucune réceptivité pour le *Bacillus anthracis*, ni pour ses spores. Les spores peuvent être absorbées par l'embryon et circuler dans son sang, mais sans pouvoir y donner naissance à des bacilles : elles n'y meurent pas cependant, car ce sang, semé dans du bouillon, donne la culture caractéristique de la bactéridie.

L'auteur termine cet intéressant mémoire par un historique correct, quoique court, des principaux travaux expérimentaux sur la transmission des microbes pathogènes de la mère au fœtus ; il rappelle notamment que c'est à MM. Straus et Chamberland que l'on doit d'avoir, les premiers, établi la possibilité du passage de la bactéridie charbonneuse de la mère au fœtus [1].

STRAUS.

1. *Passage de la bactéridie charbonneuse de la mère au fœtus* (Comptes rendus de la Soc. de biologie, 16 décembre 1882, et Comptes rendus de l'Académie des sciences, 18 décembre 1882). — M. Perroncito a élevé (V. *Annales de l'Institut Pasteur*, nº d'avril) à ce sujet une revendication de priorité; il aurait signalé un jour avant nous, le 15 décembre 1882, à l'Académie de Turin, la transmissibilité du charbon de la mère au fœtus. Mais tandis que la note de MM. Straus et Chamberland paraissait dans la semaine même de leur communication à la Société de Biologie et à l'Académie des sciences, le travail de M. Perroncito ne parut que le 4 mars 1883 dans les Comptes rendus de l'Académie *dei Lincei*. Les conclusions de ce travail sont, d'ailleurs, presque la reproduction des nôtres. C'est un point que nous n'aurions relevé si notre présence dans le comité de rédaction des *Annales* n'eut paru impliquer l'acceptation de la revendication de M. Perroncito.

Ss.

Pekelharing et Winckler, d'Utrecht. Communication sur le béri-béri. *Deutsche medic. Wochenschrift,* 29 sept. 1887, p. 845.

Chargés par le gouvernement hollandais d'étudier à Java la nature et la cause du béri-béri, ces médecins ont fait leurs recherches en partie à Batavia, en partie à Atjeh, où le béri-béri exerçait plus de ravages sur les troupes hollandaises que l'ennemi.

Anatomiquement, la maladie est bien, comme l'avait établi Scheube, une névrite multiple, dégénérative. Les nerfs moteurs, sensitifs et vaso-moteurs sont atteints; les symptômes cliniques varient selon la prédominance des lésions sur l'appareil sensitivo-moteur ou vaso-moteur. Les symptômes portant sur l'appareil moteur consistent en une tuméfaction douloureuse des muscles, suivie ultérieurement d'atrophie; les réflexes tendineux sont d'abord exagérés, puis abolis dans les derniers stades de la maladie. Les réactions électriques des nerfs périphériques et des muscles sont toujours altérées; (diminution de l'excitabilité, réaction de dégénérescence incomplète ou complète). Les troubles sensitifs consistent au début en douleurs et fourmillements dans les membres; les nerfs, surtout le crural et le radial, sont douloureux à la pression; plus tard apparaissent de l'anesthésie et de l'analgésie.

Les troubles vaso-moteurs et cardiaques sont très fréquents dans le béri-béri. Il existe une véritable forme hydropique, avec œdème considérable et épanchement dans les cavités, sans albuminurie; dans la pensée des auteurs, ces œdèmes sont en partie d'origine vaso-motrice, en partie liés à des troubles cardiaques, caractérisés par l'accélération souvent énorme du pouls, de la dilatation et de l'hypertrophie des deux ventricules. Ces troubles cardiaques seraient dus à des lésions de l'appareil d'innervation du cœur.

L'examen histologique des nerfs périphériques révèle presque constamment l'existence d'une névrite dégénérative (segmentation en boules de la myéline, multiplication nucléaire de la gaine de Schwann, disparition du cylindre-axe); à côté des lésions dégénératives, on constate des signes de travail de régénération, qui se traduit, d'après les auteurs, par des images comparables à celles qui ont été décrites par Gombault sous le nom de « névrite périaxiale ». Ces lésions s'observent sur les nerfs cutanés aussi bien que sur les nerfs musculaires; les filets nerveux revêtus de myéline que l'on peut suivre dans le myocarde sont souvent atteints de dégénération, ce qui expliquerait les symptômes cardiaques tumultueux que l'on observe dans certains cas.

Les racines antérieures et postérieures de la moelle sont habituellement intactes, ainsi que la moelle épinière elle-même. Ce n'est qu'exceptionnellement, et dans les cas très avancés, qu'on a pu s'assurer de l'existence, surtout dans le segment lombaire, de lésions atrophiques d'un certain nombre de grandes cellules de la corne antérieure. Cette participation de la moelle serait probablement secondaire aux lésions nerveuses périphériques.

Les auteurs ne pensent pas qu'on puisse mettre en doute que cette

névrite multiple qu'on appelle le béri-béri ne soit d'origine infectieuse; tous les faits qu'ils ont observés démontrent cette manière de voir.

Ils ont « toujours trouvé » dans le sang des malades atteints de béri-béri, quand on les observait dans les lieux mêmes où la maladie est endémique, des microorganismes de forme variée, bâtonnets et micrococcus, ces derniers souvent sous forme de diplococcus.

« Les bâtonnets étaient presque toujours courts et minces, mais ni la longueur ni l'épaisseur ne sont constantes. Dans la même préparation on voit souvent des bâtonnets de longueur et d'épaisseur variable, mêlés à des micrococcus. Tantôt ces micrococcus étaient très abondants dans le sang, tantôt rares. Si l'on retirait le malade des régions où la maladie est endémique, on voyait les bactéries disparaître du sang. Chez diverses personnes chez lesquelles nous avions constaté à Atjeh la présence de bactéries dans le sang, nous ne pûmes plus, après qu'elles eurent séjourné pendant quelques semaines à Batavia, y retrouver de microorganismes. Même chez les malades qui présentaient encore des symptômes très graves de la maladie, cette recherche était négative, quelques semaines après l'évacuation de ces malades hors des foyers d'endémie. »

La recherche de ces microbes dans les cadavres, une ou quelques heures après la mort, a toujours été infructueuse.

Les auteurs ont fait des essais de culture dans la gélatine et la gélose. L'organisme qu'ils ont ainsi le plus fréquemment obtenu est un micrococcus dont ils donnent les caractères révélés par la culture, aérobie, fluidifiant lentement la gélatine, de dimension inégale, souvent disposé en diplococcus.

Injecté sous la peau de chiens et de lapins, ce micrococcus détermine une névrite dégénérative multiple. « Sur 7 lapins et 4 chiens inoculés avec ce micrococcus, 6 lapins et 2 chiens présentèrent des névrites dégénératives multiples; dans ces cas, comme cela s'observe pour l'homme, les nerfs des membres postérieurs furent frappés en première ligne... Des dégénérescences nerveuses multiples furent observées chez deux lapins, auxquels on ne prat a pas d'inoculation, mais dans la cage desquels on répandait tous les jours de la culture du microbe ».

Les auteurs estiment que ces faits sont suffisants « pour permettre de considérer ce micrococcus comme étant la cause du béri-béri ».

Ss.

INSTITUT PASTEUR

RENSEIGNEMENTS STATISTIQUES SUR LES PERSONNES TRAITÉES DU 1er AU 31 OCTOBRE 1887.

Aucune nouvelle de décès n'est parvenue à l'Institut Pasteur.

INSTITUT PASTEUR

STATISTIQUE [1] DU TRAITEMENT PRÉVENTIF DE LA RAGE. — NOVEMBRE 1887

	A			B			C		
Morsures à la tête et à la figure — simples	»	**2**	**3**	»	**1**	**3**	»	**0**	**1**
Morsures à la tête et à la figure — multiples	»	**1**		»	**2**		»	**1**	
Cautérisations efficaces	»	»	»	1	»	»	»	»	»
— *inefficaces*	1	»	»	»	»	»	»	»	»
Pas de cautérisation	2	»	»	2	»	»	1	»	»
Morsures aux mains — simples	»	**4**	**15**	»	**12**	**42**	»	**4**	**8**
Morsures aux mains — multiples	»	**11**		»	**30**		»	**4**	
Cautérisations efficaces	»	»	»	3	»	»	1	»	»
— *inefficaces*	8	»	»	18	»	»	6	»	»
Pas de cautérisation	7	»	»	21	»	»	1	»	»
Morsures aux membres et au tronc — simples	»	**2**	**9**	»	**5**	**16**	»	**1**	**13**
Morsures aux membres et au tronc — multiples	»	**7**		»	**11**		»	**12**	
Cautérisations efficaces	»	»	»	1	»	»	»	»	»
— *inefficaces*	5	»	»	9	»	»	8	»	»
Pas de cautérisation	4	»	»	6	»	»	5	»	»
Habits déchirés	7	»	»	15	»	»	12	»	»
Morsures à nu	2	»	»	1	»	»	1	»	»
Morsures multiples en divers points du corps	»	**1**	**1**	»	**3**	**3**	»	**1**	**1**
Cautérisations efficaces	»		»	1	»	»	»	»	»
— *inefficaces*	1	»	»	2	»	»	1	»	»
Pas de cautérisation	»	»	»	»	»	»	»	»	»
Habits déchirés	1	»	»	3	»	»	1	»	»
Morsures à nu	1	»	»	3	»	»	1		»
Totaux. Français et Algériens	..	27	**28**	..	61	**64**	..	22	**23**
Totaux. Etrangers	..	1		..	3		..	1	
		A			B			C	
TOTAL GÉNÉRAL					**115**				

1. Pour l'interprétation des termes et la signification des diverses colonnes du tableau, se reporter aux statistiques précédentes, p. 95, 143 et 207.

Les animaux mordeurs ont été :
Chiens, 1 à 7 fois ; chats, 6 fois ; vache, 1 fois ; veau, 1 fois.

TABLE DES MATIÈRES

FIN DE LA TABLE DES MATIÈRES

TABLE ALPHABÉTIQUE PAR NOMS D'AUTEURS

MÉMOIRES ORIGINAUX

REVUES ET ANALYSES

REVUES CRITIQUES

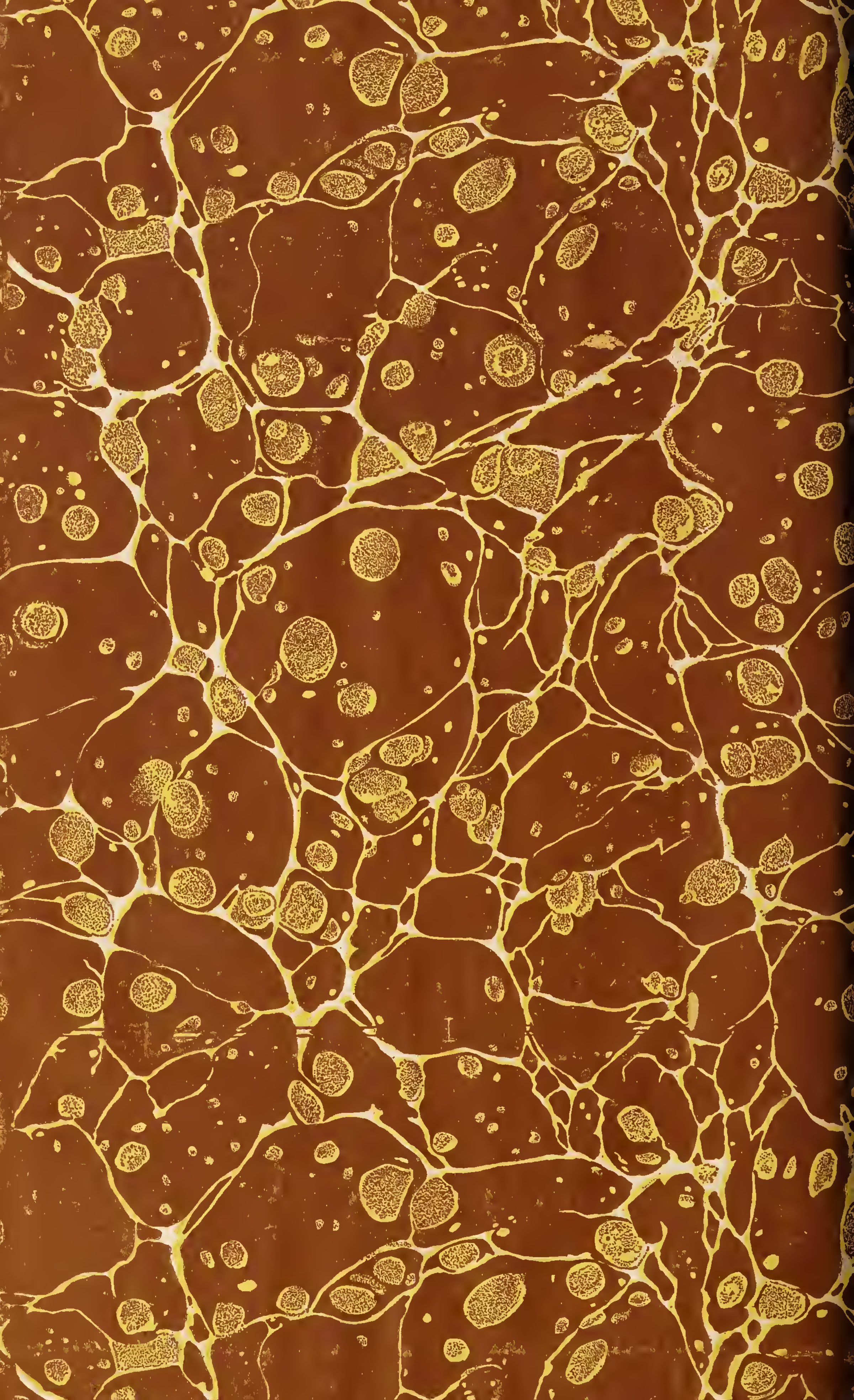
FIN DE LA TABLE ALPHABÉTIQUE.

TABLE DES PLANCHES HORS TEXTE

Le Gérant : G. Masson.

Sceaux. — Imprimerie Charaire et fils.






448.3
An75
v.1, 1887.
JUN 5 1934
SEP 3
SEP 27
GPO 8—2432

